

**ALTERSABHÄNGIGKEIT DER DOSIERUNG
VON LITHIUMSALZEN**

**Eine vergleichende Untersuchung
verschiedener Altersgruppen
("matched pairs")**

MARIA - CHRISTINA STOLTZENBURG

1986

Disbui. München

1986



Aus der Psychiatrischen Klinik der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

ALTERSABHÄNGIGKEIT DER DOSIERUNG VON LITHIUMSALZEN

Eine vergleichende Untersuchung
verschiedener Altersgruppen
("matched pairs")

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Maria-Christina Stoltzenburg

aus

München

1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der
Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hippius
Mitberichterstatter: Prof. Dr. Paumgartner
Prof. P. Eyer
Mitbetreuung durch
den promovierten
Mitarbeiter: Dr. W. Greil
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung:

4.12.1986

Herrn Professor Dr. H. Hippus danke ich für die Überlassung des Themas.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. W. Greil, der mich bei Planung, Durchführung und Ausarbeitung dieser Untersuchung betreute. Er war mir Lehrer und bleibt mir Vorbild in seiner Art, klinisch wissenschaftlich zu denken und zu arbeiten.

Nicht zuletzt danke ich Frau Dr. phil. Maria-Luisa Mairhofer, die mir bei den statistischen Berechnungen behilflich war.

Mit den Vorbereitungen für diese Studie begann ich im Dezember 1982, im Sommer 1984 wurden Sammlung und statistische Auswertung der Daten durchgeführt.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALT

	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 AFFEKTIVE ERKRANKUNGEN IM HÖHEREN LEBENSALTER	1
1.1.1 Zur Festlegung von Altersgrenzen	1
1.1.2 Epidemiologie, Diagnostik und Verlauf	1
1.2 PHARMAKOLOGIE IM HÖHEREN LEBENSALTER	3
1.2.1 Pharmakokinetik	3
1.2.2 Pharmakodynamik	7
1.3 LITHIUMTHERAPIE	8
1.3.1 Indikationen	8
1.3.2 Pharmakologie der Lithiumsalze	11
1.4 LITHIUMTHERAPIE IM HÖHEREN LEBENSALTER	13
1.4.1 Indikationen	13
1.4.2 Pharmakologie der Lithiumsalze im höheren Lebensalter	14
1.5 ZIEL DER UNTERSUCHUNG	16

2.	METHODIK	18
2.1	PATIENTENAUSWAHL	18
2.1.1	Auswahlkriterien	18
2.1.2	Persönliche Daten	20
2.1.3	Krankheitsdaten	21
2.2	DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG	22
2.2.1	Erhebung der Rohwerte	22
2.2.2	Laborchemische Bestimmungsmethoden	23
2.2.3	Anwendung der "matched-pairs"-Technik	24
2.2.4	Berechnung weiterer Rohwerte	32
2.2.5	Einteilung in Altersgruppen	32
2.3	STATISTISCHE METHODEN	35
2.3.1	Altersgruppen-Vergleiche	35
2.3.2	Korrelations- und Regressionsberechnungen	36

3.	ERGEBNISSE	37
3.1	ERGEBNISSE BEI DREI ALTERSGRUPPEN	37
3.1.1	Persönliche Daten, Krankheitsdaten	37
3.1.2	Pharmakokinetische Parameter	38
3.1.3	Parameter der Nierenfunktion	46
3.1.4	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	48
3.1.5	Zusammenfassung	53
3.2	ERGEBNISSE BEI SECHS ALTERSGRUPPEN	56
3.2.1	Pharmakokinetische Parameter	56
3.2.2	Parameter der Nierenfunktion	61
3.2.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	62
3.2.4	Zusammenfassung	63
3.3	ERGEBNISSE BEI ZWEI ALTERSGRUPPEN	65
3.3.1	Pharmakokinetische Parameter	65
3.3.2	Parameter der Nierenfunktion	67
3.3.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	68
3.3.4	Zusammenfassung	69
3.4	STREUUNGSDIAGRAMM UND REGRESSIONSBERECHNUNGEN	71
3.5	ERGEBNISSE DER KORRELATIONSBERECHNUNGEN	74
3.6	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE	76
3.6.1	Pharmakokinetische Parameter	76
3.6.2	Parameter der Nierenfunktion	78
3.6.3	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen	79

4.	DISKUSSION	80
4.1	DISKUSSION DER METHODIK	80
4.2	DISKUSSION DER KRANKHEITSDATEN	84
4.2.1	Dauer der Erkrankung	84
4.2.2	Anzahl der Phasen	84
4.2.3	Dauer der Lithiumtherapie	85
4.2.4	Häufigkeit einzelner Diagnosen	85
4.3	DISKUSSION DER ERGEBNISSE	86
4.3.1	Pharmakokinetische Parameter	86
4.3.2	Parameter der Nierenfunktion	96
4.3.3	Mögliche Ursachen der beobachteten Gruppen- unterschiede	100
4.3.4	Pharmakodynamik	111
4.4	KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS	119
4.5	ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION	120

5.	ZUSAMMENFASSUNG	121
6.	ANHANG	125
6.1	ROHWERTTABELLEN	126
6.2	LITERATURVERZEICHNIS	142



1. EINLEITUNG

1.1 AFFEKTIVE ERKRANKUNGEN IM HÖHEREN LEBENSALTER

1.1.1 Zur Festlegung von Altersgrenzen

Jede Grenzziehung zwischen "jung" und "alt" ist willkürlich: Es gibt keine objektivierbaren "Marker", die das Alter eines Menschen anzeigen (128). Die Geschwindigkeit, mit der objektiv oder nach subjektivem Erleben der Prozeß des Älterwerdens voranschreitet, zeigt große interindividuelle Unterschiede. Das chronologische Alter allein läßt noch keine Rückschlüsse auf das biologische oder das psychische Alter eines Menschen zu (76): Prägend sind hier die angeborene oder erworbene körperliche Verfassung, die soziale Situation und die psychischen Verarbeitungsmechanismen, die dem Betreffenden zur Verfügung stehen.

In der vorliegenden Untersuchung wurden entsprechend "willkürliche" oder verallgemeinerte Altersgrenzen festgelegt. Bei der Gruppenaufteilung nach der "matched-pairs"-Technik wurden beispielsweise Trennlinien entlang des 45. und des 65. Lebensjahres gewählt.



1.1.2 Epidemiologie, Diagnostik und Verlauf

Die Prävalenz psychischer Erkrankungen bei über 65-Jährigen lag in zwei Feldstudien bei 29,0 bzw. 26,3 Prozent der insgesamt 1421

untersuchten Personen (1962 in Dänemark, 1964 in Großbritannien). 3,1 bzw. 5,7 Prozent der Probanden waren an organischen, 3,7 bzw. 2,4 Prozent an funktionellen Psychosen erkrankt. Die Prävalenz manisch-depressiver Psychosen wurde mit 12 bis 15 Promille angegeben (zitiert nach Cooper & Vinzelberg-Sommer, 41).

Die Inzidenz psychischer Erkrankungen im Alter liegt aufgrund der oft chronischen Verläufe deutlich niedriger als die Prävalenz. Eine im Vergleich zu jüngeren Personen etwa dreifach höhere Inzidenz psychischer Erkrankungen der über 65-Jährigen zeigte eine 1959 von der Weltgesundheitsorganisation veröffentlichte Untersuchung (zitiert nach Butler, 35).

Die Diagnostik affektiver Erkrankungen im höheren Lebensalter kann durch eine Ähnlichkeit des psychopathologischen Bildes mit dem organischer Psychosynrome erschwert werden (73), z.B. bei dem Vorhandensein einer sogenannten "Depressiven Pseudodemenz" (171). Die von Butler als "ageism" bezeichnete Gegenübertragungsproblematik kann hier von Bedeutung sein, wenn der Untersucher - aufgrund unbewußter Konflikte mit dem eigenen Älterwerden - beispielsweise die Depression eines alten Patienten als "Senilität" erkennt (35).

In der Verlaufsbeobachtung affektiver Erkrankungen fand Murphy (106) bei 124 depressiven Patienten im Alter von über 65 Jahren ein Jahr nach Entlassung aus stationärer Behandlung nur 35% in einem "guten Zustand". Zis et al. (172) beobachteten eine Abnahme der Zykluslänge affektiver Psychosen (d.h. inklusive des freien

Intervalls) mit zunehmendem Lebensalter und eine entsprechende Zunahme der Rückfallwahrscheinlichkeit.

1.2 PHARMAKOLOGIE IM HÖHEREN LEBENSALTER

12 bis 15% der Bevölkerung in Westeuropa und USA sind derzeit über 65 Jahre alt (85), sie stellen die Bevölkerungsgruppe mit dem schnellsten Zuwachs dar (58). Aus den Vereinigten Staaten wird berichtet, daß 30% aller Rezepte für über 65-Jährige ausgestellt werden und daß die Patienten dieser Altersgruppe 40% ihrer täglich eingenommenen Medikamente sich zusätzlich rezeptfrei erwerben (156).

All dies zeigt die enorme Bedeutung der Pharmakotherapie im höheren Lebensalter – sowohl in der ärztlichen Praxis als auch unter volkswirtschaftlichen Gesichtspunkten. In Forschung und Lehre jedoch wird diesem Sachverhalt nicht gebührend Rechnung getragen (128).

1.2.1 Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik umfaßt definitionsgemäß die Untersuchung von Resorption, Verteilung, Biotransformation und Ausscheidung eines Pharmakon (76). Jeder dieser Vorgänge kann durch die unterschiedlichsten altersabhängigen Einflüsse modifiziert werden (Übersicht bei Kane et al., 91):

- Einflüsse sozialer oder psychischer Faktoren

Einnahmefehler, die die Dosierung und damit weitere pharmakokinetische Parameter eines Medikamentes verändern, sind bei älteren Menschen mit geschwächten Sinnes- oder Gedächtnisfunktionen häufig auf eine unzureichende Betreuung zurückzuführen (27). Auch Fehl- oder Mangelernährung, denen psychiatrische Erkrankungen ebenso zugrundeliegen können wie Probleme der Versorgung und Betreuung, können pharmakokinetische Parameter beeinflussen. Die Compliance schließlich, gerade bei manisch oder depressiv Erkrankten, ist in vielen Fällen ungenügend.

- Einflüsse internistischer Erkrankungen

Zahlreiche internistische Erkrankungen, die besonders im höheren Lebensalter gehäuft auftreten, beeinflussen pharmakokinetische Vorgänge. Folgende Beispiele seien genannt: Die Resorption eines Wirkstoffs kann aufgrund ischämischer Darmerkrankungen abnehmen, die Biotransformation kann durch eine Leberinsuffizienz, die Ausscheidung durch eine Nierenfunktionsstörung beeinträchtigt werden. Eine Herzinsuffizienz mit Reduktion des Herzminutenvolumens und venösem Rückstau beeinflusst ebenso wie arteriosklerotische Veränderungen der betreffenden Organe die Pharmakokinetik eines Arzneimittels.

- Iatrogene Einflüsse

Viele ältere Patienten müssen als "over-medicated" (medikamentös übertherapiert) gelten (49). Die dabei auftretenden, oft unzulänglich bekannten Interaktionen zwischen verschiedenen Pharmaka können die Pharmakokinetik der einzelnen Komponenten oftmals erheblich verändern (Übersichten bei Hitzenger, 80 und Klein & Rüther, 95).

- Altersabhängige physiologische Einflüsse

Zahlreiche Organsysteme mit einem Einfluß auf die Pharmakokinetik eines Medikamentes unterliegen in ihren physiologischen Funktionen altersabhängigen Veränderungen. Triggs & Nation (161) erwähnen eine Verringerung des Herzminutenvolumens um 30 bis 40% bei 65-Jährigen im Vergleich zu 25-Jährigen. Bender (24) beschreibt eine Asymmetrie in der Abnahme der Durchblutung einzelner Organsysteme: Hiervon seien besonders Splanchnikusgebiet und Nieren betroffen und damit Vorgänge der Biotransformation und der renalen Ausscheidung. Die Resorption eines Wirkstoffs kann durch eine Veränderung von Motilität und Transportmechanismen des Darmes beeinflusst werden.

Die Altersabhängigkeit der enzymatischen Aktivität der Leber wurde bislang noch nicht am Menschen überprüft (161). Gesichert ist jedoch, daß die hepatische Produktion von Serumalbuminen im Alter abnimmt, während die der Globuline zunimmt (76). Dies ist

bei Medikamenten mit hoher Proteinbindung von Bedeutung.

Die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) und damit die renale Ausscheidungskapazität sinkt mit zunehmendem Lebensalter, da über eine Reduktion des Herzminutenvolumens bzw. eine Reduktion des Gesamtquerschnitts der Nierengefäße der renale Plasmafluß abnimmt. A-glomeruläre Blutshunts, d.h. Kurzschlußverbindungen zwischen Vas afferens und Vas efferens des renalen Gefäßknäuels, können weiter zur Verminderung der GFR beitragen (129). Diese Verminderung spiegelt sich in einer parallelen Abnahme der Kreatinin-Clearance wider (47).

Der Wert des Kreatinins im Serum kann dennoch recht lange im Normbereich liegen, da zum einen dieser Bereich erst ab einer 50%igen Reduktion der GFR verlassen wird (58) - der sogenannte "Kreatininblinde Bereich"¹, und da zum anderen die Muskelmasse, von der die Höhe des endogenen Kreatininspiegels abhängt, im Alter reduziert ist (129).

Schließlich nimmt im höheren Lebensalter die Menge des Gesamtkörperwassers ab, da fettfreie Körpermasse (v.a. Skelettmuskulatur) durch wasserarmes Fettgewebe ersetzt wird (113). Dies verringert das scheinbare Verteilungsvolumen hydrophiler Substanzen, dasjenige lipophiler Substanzen wird vergrößert.

1.2.2 Pharmakodynamik

Die Pharmakodynamik umfaßt definitionsgemäß die Erforschung der Mechanismen und der biologischen Folgen von Medikamentenwirkungen (76). Dabei sind sowohl erwünschte Effekte ("response") als auch unerwünschte "Nebenwirkungen" Gegenstand der Untersuchung.

Pharmakodynamische Vorgänge sind weit weniger erforscht als pharmakokinetische Abläufe, da eine Untersuchung molekularer oder zellulärer Wirkungen einer medikamentösen Behandlung wesentlich schwieriger ist als die Bestimmung von Plasmaspiegel, Halbwertszeit oder Verteilungsvolumen.

Erkrankungen können die Sensibilität von Organsystemen gegenüber einem Wirkstoff verändern und damit dessen Spektrum an Wirkungen und "Nebenwirkungen" (78). Eine psychotrope oder internistische Zusatzmedikation führt ebenfalls zu Veränderungen in der Pharmakodynamik einer Substanz (80, 95). Altersabhängig-physiologische Modifikationen in Anzahl oder Sensitivität von Rezeptoren sind zum größten Teil nicht hinreichend aufgeklärt (77, 128). Für zentrale Neurone wird der Ersatz durch Gliazellen im höheren Lebensalter diskutiert (26).

1.3 LITHIUMTHERAPIE

1.3.1 Indikationen

Die Akutbehandlung der Manie und die Rezidivprophylaxe manischer und depressiver Phasen stellen anerkannte Indikationen für eine Therapie mit Lithiumsalzen dar. In der Akutbehandlung der Depression und der schizoaffectiven Psychose dagegen wird der Einsatz von Lithium weiterhin kontrovers diskutiert.

Die antimanische Wirkung der Lithiumsalze wurde 1949 durch den australischen Psychiater John F. Cade entdeckt (38). Die gleichzeitige Entwicklung konkurrierender Psychopharmaka, bekannte toxische Wirkungen von Lithium und ökonomische Bedenken auf seiten der Hersteller führten dazu, daß eine intensive Forschung zur Lithiumtherapie in den USA erst Ende der sechziger Jahre einsetzte.

Zur Behandlung der akuten manischen Phase wurden in den Jahre 1954 bis 1976 sechs Doppelblindstudien durchgeführt, die alle eine eindeutige Überlegenheit von Lithium gegenüber Placebo zeigten (137, 103, 33, 64, 153, 152). Ab 1968 folgten insgesamt neun Doppelblindstudien, in denen die antimanische Wirksamkeit von Lithium mit der einer neuroleptischen Therapie verglichen wurde. In fünf Studien war Lithium dem Chlorpromazin überlegen (88, 116, 151, 87, 155), in zwei Studien war dies umgekehrt (118, 30). In zwei weiteren Untersuchungen zeigte sich eine gleiche (145) bzw. überlegene (62) Wirksamkeit von Haloperidol gegenüber Lithium.

Heute wird bei der akuten Manie mit psychomotorischer Unruhe meist folgendes Vorgehen empfohlen (93, 44): Beginn mit einer neuroleptischen Therapie, die bei Nachlassen der motorischen Unruhe durch Lithium ergänzt wird. Bei weiterer Verbesserung des psychischen Befundes ausschleichendes Absetzen des Neuroleptikums und Fortsetzung der Lithiumtherapie über sechs Monate. Dann sollte über die Beendigung der Lithiumbehandlung oder deren prophylaktische Fortführung entschieden werden (Übersicht bei Stoltzenburg & Greil, 154).

In der Rezidivprophylaxe affektiver Psychosen führt Lithium bei etwa 30% der dauertherapierten Patienten zu einem Ausbleiben weiterer Phasen, bei etwa der Hälfte von ihnen zu einer deutlichen Abnahme in Intensität und Häufigkeit der Phasen, während etwa 20% der Patienten keine Veränderung des bisherigen Krankheitsverlaufs zeigen (53).

Neun Doppelblindstudien ergaben bei insgesamt 329 mit Lithium und 330 mit Placebo behandelten Patienten Rezidivraten von 36% unter Lithium gegenüber 79% unter Placebo. Dabei zeigten sich keine Unterschiede zwischen unipolar oder bipolar erkrankten Patienten (Überblick bei Davis, 48; bei Gerbino et al., 63; und bei Greil et al., 68).

Im Vergleich mit einer antidepressiven Dauerbehandlung bei unipolar depressiven Psychosen wurde in einer Studie (121) eine gleiche prophylaktische Wirksamkeit der beiden Therapien gesehen,

während die Lithiumtherapie den Antidepressiva in einer anderen Untersuchung (144) geringfügig, in vier weiteren (15, 45, 43, 90) deutlich überlegen war. In einer erst kürzlich veröffentlichten Studie war das Antidepressivum Imipramin bei der Rezidivprophylaxe unipolarer Depressionen wirksam, Lithium dagegen einer Placebobehandlung gleichwertig (122). Nach Meinung von Greil & Schölderle könnte dies damit zusammenhängen, daß in diese Untersuchung vorwiegend Patienten mit chronifizierendem Verlauf einbezogen worden waren (69).

In der Rezidivverhütung bei schizoaffektiven Psychosen erwies sich eine Lithiumbehandlung ebenfalls als wirksam, wenn auch die Effektivität bei dieser Indikation geringer ist als bei manisch-depressiven Phasen (70).

Die volle prophylaktische Wirksamkeit von Lithium stellt sich erst nach 6 bis 12 Monaten ein, bleibt aber auch bei langjähriger Verabreichung erhalten (135). Ein Absetzversuch nach mehrjähriger Therapie sollte stets ausschleichend vorgenommen werden, um einen "Rebound-Effekt" in Form rasch auftretender und schwerer Rezidive zu vermeiden (94).

Die Lithiumtherapie akuter Depressionen ist umstritten, sie wird am ehesten in sogenannten therapieresistenten Fällen eingesetzt (139). De Montigny und Mitarbeiter berichteten über acht Patienten mit einer endogenen Depression, die auf eine Therapie mit trizyklischen Antidepressiva nicht angesprochen hatten. Bei zusätzlicher Lithiumgabe jedoch sei in allen Fällen eine rasche

Besserung beobachtet worden (50).

1.3.2 Pharmakologie der Lithiumsalze

- Pharmakokinetik

Lithiumsalze werden zu 95 bis 99% enteral resorbiert (163, 10), nicht an Plasmaproteine gebunden und unverändert renal eliminiert (67). Etwa 80% des glomerulär gefilterten Lithiums werden tubulär rückresorbiert (93). Klotz gibt eine Lithium-Clearance von 25 +/- 8 ml/min an, eine Halbwertszeit der Lithiumsalze von 22 +/- 8 Stunden und ein scheinbares Verteilungsvolumen von 0,79 +/- 0,34 l/kg (96). Die Angaben zur Lithiumclearance beziehen sich bei diesem Autor auf eine Körperoberfläche von 1,73 m² bzw. auf ein Körpergewicht von 70 kg. Entsprechendes gilt für die Werte der Kreatininclearance in der vorliegenden Untersuchung.

- Pharmakodynamik

Die "Response-Raten" einer Lithiumbehandlung variieren je nach Indikation, wie weiter oben ausgeführt wurde (vergleiche 1.3.1, Seite 8).

An "Nebenwirkungen" von Lithium sind zu nennen: Feinschlägiger Fingertremor (164), Entwicklung einer präklinischen Hypothyreose und/oder einer Struma (107), Polyurie und Polydipsie (22, 131),

Gewichtszunahme, gastrointestinale Störungen, EKG-Veränderungen (3), Leukozytose (160), Exazerbation einer Akne vulgaris oder Psoriasis (20), EEG-Veränderungen und fragliche Teratogenität. Auch über morphologische Veränderungen des Nierenparenchyms, wie z.B. Ballonierung der distalen Tubuluszellen mit Vakuolisierung des Cytoplasmas, wurde berichtet (74, 34). Eine beginnende Lithiumintoxikation zeigt sich in einer Aggravierung gastrointestinaler und vor allem neurologischer Symptome. Übersichten zu den unerwünschten Wirkungen von Lithium finden sich bei Greil (67), Brown (31), Schou (134) und Reisberg & Gershon (125).

1.4 LITHIUM-THERAPIE IM HÖHEREN LEBENSALTER

1.4.1 Indikationen

Die Indikationen für eine Therapie mit Lithiumsalzen im höheren Lebensalter sind prinzipiell die gleichen wie bei jüngeren Patienten. Angst fand bei unipolar depressiv Erkrankten eine Rückfallquote von durchschnittlich 0,24 Episoden pro Jahr bis zum 69. Lebensjahr. In der achten Dekade zeigte sich eine Abnahme der Rezidivhäufigkeit bei Patienten mit später Erstmanifestation, während früh Ersterkrankte weiterhin etwa 0,25 Phasen pro Jahr erlitten. Bei bipolaren Verläufen lag die Rückfallhäufigkeit in allen Altersstufen mit durchschnittlich 0,51 pro Jahr deutlich über der unipolar erkrankter Patienten. In Fällen einer frühen Erstmanifestation erhöhte sich das Rezidivrisiko in der siebten und achten Lebensdekade, während bipolar spät Erkrankte in diesem Lebensabschnitt weniger Rückfälle erlitten als jüngere Patienten dieser nosologischen Untergruppe.

Basierend auf diesen Befunden empfiehlt Angst die Fortführung einer prophylaktischen Lithiumtherapie bei früh unipolar erkrankten Patienten mindestens bis zum 65. Lebensjahr, bei bipolarem und spät unipolarem Verlauf bis mindestens zum 75. Lebensjahr (13).

1.4.2 Pharmakologie der Lithiumsalze im höheren Lebensalter

- Pharmakokinetik

Veränderungen der pharmakokinetischen Parameter sind bei alten Menschen häufig bedingt durch eine Änderung der Dosis - geminderte Sinnes- oder kognitive Funktionen beispielsweise führen zu Einnahmefehlern. Unter den internistischen Erkrankungen, die die Kinetik der Lithiumsalze beeinflussen, stehen an erster Stelle die Nierenkrankheiten, die mit einer Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate verbunden sind, des weiteren alle Zustände einer Dehydratation oder einer herabgesetzten Plasmakonzentration von Natrium. Unter den iatrogenen Einflüssen auf die Pharmakokinetik von Lithium ist vor allem die gleichzeitige Gabe von Thiaziddiuretika zu nennen. All diese Faktoren sind im höheren Lebensalter mit einer weit größeren Wahrscheinlichkeit anzutreffen, als dies bei jungen Patienten der Fall ist.

Unter den altersabhängig-physiologischen Veränderungen sind bei einer Lithiumtherapie die Herabsetzung der glomerulären Filtrationsrate und die Abnahme des Gesamtkörperwassers von großer Bedeutung. Die hieraus resultierende Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit und die Abnahme des scheinbaren Verteilungsvolumens entsprechen einer reduzierten Lithium-Clearance im höheren Alter.

Über den Einfluß des Lebensalters auf "Response"-Raten liegen unterschiedliche Ergebnisse vor, die weiter unten diskutiert werden (vergleiche 4.4, Seite 123). Bei den unerwünschten Wirkungen wird meist eine Zunahme der Inzidenz im höheren Lebensalter gesehen. Multimorbidität, Arzneimittelinteraktionen bei "over-medication" oder neurologische Veränderungen wie z.B. eine erhöhte Sensibilität zentraler Rezeptoren (143) oder ein leichtes organisches Psychosyndrom (56) können hier ursächlich beteiligt sein.

1.5 ZIEL DER UNTERSUCHUNG

Die Lithiumsalze besitzen eine nur geringe therapeutische Breite, die Spanne zwischen einer zu niedrigen und damit nicht-effektiven Lithiumkonzentration im Plasma und einer zu hohen und damit toxischen Konzentration ist nicht groß. Prien et al. (119) empfehlen bei der Behandlung der akuten Manie Plasmaspiegel zwischen 0,9 und 1,4 mmol/l. Für die Rezidivprophylaxe wurden Werte zwischen 0,7 und 1,0 mmol/l vorgeschlagen (133), heute werden meist niedrigere Werte zwischen 0,5 und 0,8 mmol/l empfohlen (70). Der Lithiumplasmaspiegel sollte in regelmäßigen Abständen kontrolliert und, ebenso wie die verordnete Dosierung, dokumentiert werden.

In der vorliegenden Studie soll untersucht werden, inwieweit die Höhe des Lithiumplasmaspiegels bzw. die Lithiumdosis, die zur Erhaltung eines bestimmten Plasmaspiegels notwendig ist, vom Lebensalter des Patienten abhängig ist. Der Einfluß einiger anderer Variablen, die die Pharmakokinetik der Lithiumsalze modifizieren können, wird mit Hilfe der "matched-pairs"-Technik ausgeschlossen. Für drei "gematchte" Altersgruppen, für sechs Altersdekaden und für zwei Kollektive über und unter 50 Jahren werden die Mittelwerte für eine Reihe pharmakokinetischer Parameter und für Parameter der Nierenfunktion errechnet. Mittels statistischer Methoden wird geprüft, inwieweit für diese Parameter signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen bestehen.

Die größte Bedeutung kommt dabei dem "Quotienten Dosis/kg/Spie-

gel" zu, der ein Maß ist für die tägliche Dosis pro kg Körpergewicht, die benötigt wird, um einen bestimmten Lithiumspiegel aufrechtzuerhalten. Der Altersgruppen-Vergleich dieses Quotienten wird zu dem Gruppenvergleich der Nierenfunktionsparameter in Beziehung gesetzt, wobei diskutiert wird, welche physiologischen oder pathologischen Bedingungen im höheren Lebensalter für eine veränderte Pharmakokinetik bzw. Pharmakodynamik der Lithiumsalze ursächlich sein könnten.

2. METHODIK

2.1 PATIENTENAUSWAHL

Zur Prüfung der Altersabhängigkeit pharmakokinetischer Parameter der Lithiumsalze wurden insgesamt 78 Patienten der Nervenlinik der Ludwig-Maximilians-Universität München retrospektiv untersucht.

2.1.1 Auswahlkriterien

Die Stichprobe der älteren Patienten wurde nach folgenden Kriterien ausgewählt:

- 1.) Das Alter der Patienten mußte zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bei 65 Jahren oder darüber liegen.
- 2.) Die Patienten mußten zwischen 1.1.1980 und 31.12.1983 für mindestens drei Wochen in der Universitäts-Nervenklinik stationär behandelt worden sein.
- 3.) Die Patienten mußten an einer affektiven Psychose erkrankt sein, die nach der 9. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten der Weltgesundheitsorganisation (ICD-9) diagnostiziert wurde als:
 - Endogene monopolare Manie (ICD 9: 296.0)
 - Endogene monopolare Depression (ICD 9: 296.1)
 - Manie im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose

(ICD 9: 296.2)

- Depression im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose (ICD 9: 296.3)
- Mischzustand im Rahmen einer manisch-depressiven Psychose (ICD 9: 296.4)
- Zirkuläre Verlaufsform einer manisch-depressiven Psychose (ICD 9: 296.5)
- Andere bzw. nicht näher bezeichnete manisch-depressive Psychose (ICD 9: 296.6)
- Schizoaffective Psychose (ICD 9: 295.7)

Für jeden Patienten wurden mindestens zwei Phasen einer affektiven oder schizoaffectiven Psychose in der Anamnese gefordert.

- 4.) Die Patienten mußten für mindestens zehn Tage während des stationären Aufenthaltes ununterbrochen mit Lithiumsalzen behandelt worden sein. Lithiumdosis und Lithiumplasmaspiegel mußten regelmäßig kontrolliert und in den Krankenakten dokumentiert worden sein.

Diese Kriterien wurden von 28 Patienten erfüllt. Die ursprüngliche Stichprobe reduzierte sich auf 26 Patienten, da sich bei zwei von ihnen keine korrespondierenden Partner gemäß der "matched-pairs"-Technik finden ließen.

Für die "gematchte" Stichprobe der 26 Patienten, deren Alter bei

Aufnahme zwischen 46 und 64 Jahren lag, mußten die Punkte 2.) bis 4.) der unter 2.1.1 aufgeführten Kriterien ebenfalls erfüllt sein. Das Gleiche galt für die "gematchte" Stichprobe der jungen Patienten, die bei Aufnahme maximal 45 Jahre alt sein durften.

2.1.2 Persönliche Daten

Tabelle 1 gibt die Mittelwerte und Standardabweichungen von Alter und Gewicht der Patienten für die drei Altersgruppen wieder.

	≤ 45 J	46-64 J	≥ 65 J
	n = 26	n = 26	n = 26
Alter (Jahre)	34,9 (7,2)	53,0 (5,6)	70,1 (4,4)
Gewicht (kg)	63,7 (8,5)	63,7 (8,9)	63,7 (8,7)

Tabelle 1: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) des Lebensalters und des Körpergewichts für drei Altersgruppen.

Das Alter der Patienten zeigte eine Spannbreite von 23 bis 80 Jahren bei einem Mittelwert von 52,7 Jahren (Standardabweichung: +/- 15,6 Jahre). Die Mittelwerte in den drei Gruppen lagen bei etwa 35, 53 und 70 Jahren.

Das Körpergewicht zeigte als einer der Parameter der "matched-

pairs"-Technik in allen drei Gruppen einen einheitlichen Mittelwert von 63,7 kg, die Einzelwerte variierten zwischen 48 und 86 kg.

Die Geschlechtsverteilung war aufgrund der "matched-pairs"-Technik in allen drei Gruppen identisch, jeweils 23 Frauen und 3 Männer wurden untersucht.

2.1.3 Krankheitsdaten

Es wurden die Dauer der affektiven Erkrankung, die Anzahl der Phasen in der Anamnese und die Dauer der gegenwärtigen Lithiumtherapie untersucht. Die Befunde für die drei Altersgruppen werden unter 3.1.1 mitgeteilt (vergleiche Seite 38). Angaben zur Häufigkeit einzelner Diagnosen und zusätzlicher Verordnungen psychotroper oder internistischer Medikamente finden sich unter 2.2.3 (vergleiche Seite 26).

2.2 DURCHFÜHRUNG DER UNTERSUCHUNG

2.2.1 Erhebung der Rohwerte

Über die Datenbank der Nervenklinik der Universität München war es möglich, eine Zusammenstellung all derjenigen Patienten zu erhalten, die die oben angeführten Auswahlkriterien erfüllten. Die Krankenakten dieser Patienten wurden vom Archiv zur Einsicht entliehen.

Neben persönlichen Daten und Krankheitsdaten wurden den Aufzeichnungen folgende Angaben entnommen:

- die jeweilige Diagnose
- das verordnete Lithiumpräparat
- die während des Beobachtungszeitraums zusätzlich verordnete psychotrope und/oder internistische Medikation,
- Art und Häufigkeit eventuell aufgetretener unerwünschter Arzneimittelwirkungen
- der zuletzt vor der Entlassung bestimmte Wert des Kreatinins im Serum,
- die Kreatinin-Clearance, soweit diese überprüft worden war
- die tägliche Lithiumdosis zum Zeitpunkt der Entlassung und
- die Höhe des Lithiumplasmaspiegels bei Entlassung.

Dieser wurde entsprechend einer internationalen Konvention stets genau 12 Stunden nach der letzten Tabletteneinnahme ermittelt.

2.2.2 Laborchemische Bestimmungsmethoden

Die Untersuchungen von Kreatinin im Serum, Kreatinin-Clearance und Lithiumplasmaspiegel wurden im Labor der Universitäts-Nervenklinik vorgenommen, das regelmäßige Qualitäts- und Präzisionskontrollen durchführt und einem Ringversuch angeschlossen ist.

Die Bestimmung des Kreatininspiegels im Serum erfolgt dort nach der Jaffe-Methode mit Enteiweißung, die mittels 1,2-normaler Trichloressigsäure erreicht wird. Unter Zugabe einer alkalischen Lösung (1,6-normale Natronlauge) bildet Kreatinin mit Pikrinsäure (35 mmol/l) eine gelb-orange gefärbte Verbindung, deren Extinktion im Eppendorf-Photometer an einer Hg-Lampe bei 546 nm Wellenlänge gemessen wird.

Es gilt (29):

$$c = 2,0 \cdot \frac{E_{\text{probe}}}{E_{\text{standard}}}$$

mit c = Konzentration des Kreatinins im Serum

E p = Extinktion des Probenansatzes

E s = Extinktion des Standardansatzes.

Der Bestimmung der Kreatinin-Clearance liegt folgende Beziehung zugrunde:

$$C_{\text{krea}} = \frac{[\text{Krea}]_{\text{urin}} \cdot V_{\text{urin}}}{[\text{Krea}]_{\text{serum}} \cdot 1440 \text{ min}}$$

mit C_{krea} = Kreatinin-Clearance
 $[Krea]_u$ = Konzentration von Kreatinin im Urin
 $[Krea]_s$ = Konzentration von Kreatinin im Serum
 V_u = Urinvolumen in 24 Stunden (= 1440 min)

Zur Bestimmung der Kreatinin-Clearance wird im allgemeinen über 24 Stunden der Urin gesammelt. Eine Blutabnahme zur Bestimmung des Kreatinins im Serum erfolgt am Ende der Sammelperiode, während der auf ausreichende Flüssigkeitszufuhr geachtet wird. Nur bei Patienten mit erheblichen psychischen oder körperlichen Beeinträchtigungen wird auf zwei je zweistündige Sammelperioden (mit ausreichender Flüssigkeitszufuhr) ausgewichen. Die Bestimmung der Kreatininkonzentration im Serum und Urin erfolgt nach oben beschriebener Methode.

Folgende Normbereiche werden angegeben (98, 141):

Kreatinin im Serum: 0,6 bis 1,3 mg%

Kreatinin-Clearance, bezogen

auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche: 120 +/- 20 ml/min

Die Untersuchung des Lithiumplasmaspiegels wird im Labor der Universitäts-Nervenlinik München mit Hilfe der Atom-Absorptions-Spektrophotometrie durchgeführt. Es wird bei einer Wellenlänge von 670,8 nm gemessen. Der Variationskoeffizient beträgt dabei <3%.

Eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung der Lithiumkonzentration im Plasma stellt die Flammen-Emissions-Technik dar. Cooper bewer-

tet beide Verfahren in ihrer praktischen Anwendung als gleichwertig, obwohl die Flammen-Emissions-Messungen vielfach als sensibler beurteilt würden (42).

2.2.3 Anwendung der "matched-pairs"-Technik

Bei 26 der ursprünglich 28 Patienten gelang es, je zwei "Partner" zu finden, die nicht nur die Einschlußkriterien erfüllten, sondern auch mit dem "Ausgangspatienten" in folgenden fünf Variablen übereinstimmten: das Geschlecht, das Körpergewicht, das verordnete Lithiumpräparat, die diagnostische Zuordnung und die Substanzklasse der zusätzlichen psychotropen Medikation sollten sich bei diesen je drei Patienten entsprechen. Damit wurde ein Einfluß dieser interferierenden Variablen ausgeschlossen.

In jeder der drei Altersgruppen befanden sich drei männliche Patienten, das mittlere Körpergewicht lag in jeder Gruppe bei 63,7 kg. Als Lithiumpräparat wurde pro Altersgruppe in 19 Fällen Quilonum retard^R (Lithiumcarbonat; Hersteller: Smith-Kline-Dauelesberg), in zwei Fällen Hypnorex^R verordnet (Lithiumcarbonat; Hersteller: Delalande), je fünf Patienten erhielten Lithium-Duriles^R (Lithiumsulfat; Hersteller: Astra).

Während sich Geschlecht, Gewicht und Lithiumpräparat in allen Fällen genau "matchen" ließen, war dies bei der diagnostischen Zuordnung und der psychotropen Zusatzmedikation nicht immer

möglich.

Die Tabellen 2a und 2b zeigen die Häufigkeit einzelner Diagnosen für drei Altersgruppen:

		≤ 45 J		46 - 64 J		≥ 65 J	
		n = 26		n = 26		n = 26	
	ICD 9	n	%	n	%	n	%
Schizoaffektive Psychose	295.7	10	38,46	3	11,54	0	0
Monopolare Manie	296.0	1	3,85	2	7,69	1	3,85
Monopolare Depression	296.1	7	26,91	16	61,53	11	42,31
Manie bei manisch-depressiver Psychose	296.2	4	15,38	2	7,69	4	15,38
Depression bei manisch-depressiver Psychose	296.3	4	15,38	2	7,69	9	34,62
Mischzustand bei man.-depr. Psychose	296.4	0	0	0	0	0	0
Zirkulärer Verlauf	296.5	0	0	0	0	1	3,85
Andere manisch-depressive Psychose	296.6	0	0	1	3,85	0	0

Tabelle 2a: Häufigkeit einzelner Diagnosen nach ICD 9 für drei Altersgruppen.

		≤ 45 J		46 - 64 J		≥ 65 J	
		n = 26		n = 26		n = 26	
	ICD 9	n	%	n	%	n	%
Depression	296.1	11	42,31	18	69,22	20	76,92
	296.3						
Manie	296.0	5	19,23	4	15,38	5	19,23
	296.2						

Tabelle 2b: Häufigkeit der Diagnosen Depression bzw. Manie (ohne Berücksichtigung des Verlaufs) für drei Altersgruppen.

Es fällt auf, daß bei der Diagnose einer schizoaffectiven Psychose die Patienten unter 45 Jahren überwiegen, während bei den mittleren und ältesten Patienten Depressionen (ICD 9: 296.1 und 296.3) häufiger zu sehen sind. Die Verteilung der Altersgruppen bei der Diagnose einer Manie (ICD 9: 296.0 und 296.2) ist dagegen recht ausgeglichen.

Die psychotrope Zusatzmedikation wurde nach Benkert & Hippus (25) folgenden Substanzklassen zugeordnet:

- Antidepressiva (AD)
- Neuroleptika (NL)
- Tranquilizer/Hypnotika (TR)

Tabelle 3 zeigt für die drei "gematchten" Altersgruppen die Häufigkeit, mit der eine oder mehrere psychotrope Zusatzmedika-

tionen zur Anwendung kamen.

	≤ 45 J		46 - 64 J		≥ 65 J	
	n = 26		n = 26		n = 26	
	n	%	n	%	n	%
AD	6	23,08	9	34,62	7	26,91
NL	10	38,46	2	7,69	3	11,54
TR	0	0	1	3,85	1	3,85
AD + NL	1	3,85	5	19,23	2	7,69
AD + TR	2	7,69	4	15,38	10	38,46
NL + TR	3	11,54	1	3,85	1	3,85
AD + NL + TR	0	0	0	0	1	3,85
Keine AD, NL, TR	4	15,38	4	15,38	1	3,85

Tabelle 3: Häufigkeit psychotroper Zusatzmedikation zur Lithiumtherapie für drei Altersgruppen (AD = Antidepressiva, NL = Neuroleptika, TR = Tranquilizer)

Entsprechend der ungleichen Altersverteilung der Diagnosen zeigt die Altersverteilung der neuroleptisch behandelten Patienten ein

deutliches Überwiegen der jüngsten Gruppe. Dagegen stehen wesentlich mehr Patienten der mittleren und ältesten Gruppe unter einer antidepressiven bzw. anxiolytischen Therapie als Patienten unter 45 Jahren.

Die Anzahl derjenigen Patienten, die antidepressiv (allein oder in Kombination mit anderen Psychopharmaka) behandelt wurden, zeigt folgende Verteilung auf die Altersgruppen:

≤ 45 Jahre: n = 9

46 - 64 Jahre: n = 18

≥ 65 Jahre: n = 20

Die Anzahl der Patienten, die mit Tranquilizern (allein oder mit anderen Psychopharmaka kombiniert) therapiert wurden, zeigt eine ähnliche Aufteilung:

≤ 45 Jahre: n = 5

46 - 64 Jahre: n = 6

> 65 Jahre: n = 13

Entsprechend ermittelt, zeigt sich folgende Verteilung neuroleptischer Therapie auf die drei Altersgruppen:

≤ 45 Jahre: n = 14

46 - 64 Jahre: n = 8

≥ 65 Jahre: n = 7

Die Anzahl der Patienten, die zusätzlich zur Lithiumtherapie Medikamente aus ein, zwei oder drei der oben beschriebenen Substanzklassen erhielten, zeigt Tabelle 4 für die drei Altersgruppen.

	≤ 45 J		46 - 64 J		≥ 65 J	
	n = 26		n = 26		n = 26	
	n	%	n	%	n	%
Aus einer Klasse	16	61,53	12	46,15	11	42,31
Aus zwei Klassen	6	23,08	10	38,46	13	50,0
Aus drei Klassen	0	0	0	0	1	3,85
Keine Zusatzmedik.	4	15,38	4	15,38	1	3,85

Tabelle 4: Häufigkeit psychotroper Zusatzmedikation zur Lithiumtherapie für drei Altersgruppen (Antidepressiva, Neuroleptika bzw. Tranquilizer je eine Substanzklasse).

In der jüngsten und mittleren Gruppe wurden 15% der Patienten ausschließlich mit Lithium behandelt, in der Gruppe der ältesten Patienten waren dies nur 4%. 54% der Patienten über 65 Jahre erhielten zusätzliche Psychopharmaka aus zwei oder drei Substanzklassen, vor allem Benzodiazepine aus der Klasse Tranquilizer/-Hypnotika.

An somatisch-pathologischen Befunden wurden gesehen: In der Gruppe der ältesten Patienten litten vier unter Herzrhythmus- bzw. Überleitungsstörungen, drei unter Herzinsuffizienz mit kardial bedingten Ödemen und drei unter einer vorbestehenden Struma diffusa. Je ein weiterer Patient zeigte eine Angina pectoris, eine Hypertonie, eine Hypotonie, eine Varikosis, eine rezidivierende Cystitis, eine Arthrosis deformans, eine Neurodermitis bzw. Adi-

positas. In der mittleren Altersgruppe waren zwei Fälle von Adipositas und je ein Fall einer Mitralstenose, einer Sinustachykardie, einer primären Hypothyreose, einer Struma diffusa und eines Anfallsleidens dokumentiert worden. In der jüngsten Gruppe fanden sich zwei Patienten mit einer Struma, einer mit einem Anfallsleiden, einer mit Adipositas und ein Patient mit einer Spätdyskinesie.

Die Häufigkeit internistischer Verordnungen ist in Tabelle 5 dargestellt.

		≤ 45 J n = 26	46 - 64 J n = 26	≥ 65 J n = 26
Thyreoidhormone	T ₃ / T ₃ + T ₄	3	1	2
β-Blocker	Propanolol	2	0	1
Antihypotonika	Dihydroergotamin	1	2	5
Anti-Parkinson-Medikation	Biperiden	1	0	0
Antiepileptika	Primidon	1	1	0
	Clonazepam			
Kardiaka	Glycoside	0	2	12
	Nitrate			
Sonstige	Nootropica, Laxantien, Eisen, *	1	2	6
Summe		9	8	27

* = Pankreasfermente, NNR-Hormone, Oestrogene, Diuretika

Tabelle 5: Häufigkeit internistisch bzw. neurologisch begründeter Medikation für drei Altersgruppen.

2.2.4 Berechnung weiterer Rohwerte

Aus den Daten Körpergewicht, tägliche Lithiumdosis und Lithiumplasmaspiegel wurden für jeden der 78 Patienten folgende pharmakokinetische Parameter errechnet:

- Lithiumdosis pro kg Körpergewicht
- Quotient Lithiumdosis zu Lithiumplasmaspiegel
- Quotient Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zu Lithiumplasmaspiegel.

2.2.5 Einteilung in Altersgruppen

- Drei Altersgruppen

Die Patienten wurden in folgende drei "gematchte" Altersgruppen aufgeteilt:

≤ 45 Jahre; n = 26

46 - 64 Jahre; n = 26

≥ 65 Jahre; n = 26

Die Grenzziehung bei dem 65. Lebensjahr ist gebräuchlich, jedoch willkürlich (vergleiche Seite 1). Um drei Altersgruppen vergleichen zu können, wurde - wiederum willkürlich - eine weitere Trennung bei dem 45. Lebensjahr vorgenommen.

- Sechs Altersgruppen

Weiter wurden die Patienten in folgende sechs Altersgruppen eingeteilt:

21 - 30 Jahre; n = 8

31 - 40 Jahre; n = 11

41 - 50 Jahre; n = 17

51 - 60 Jahre; n = 13

61 - 70 Jahre; n = 20

71 - 80 Jahre; n = 9

Die Unterteilung in Altersdekaden wurde gewählt, um eine genauere altersbezogene Evaluation der Werte zu ermöglichen. Dies machte auch die Untersuchung auf einen eventuellen "Knick" in den Kurven entscheidender Parameter möglich.

- Zwei Altersgruppen

Schließlich wurden die Patienten in folgende zwei Altersgruppen eingeteilt:

≤ 50 Jahre; n = 36

≥ 50 Jahre; n = 42.

Die Trennung entlang des 50. Lebensjahres wurde gewählt, da sich hier bei der Untersuchung der sechs Altersdekaden ein möglicher "Knick" gezeigt hatte, der mit dieser Methode

überprüft werden sollte. Auch sollten die vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Studien besser vergleichbar werden, bei denen die Patienten nach der gleichen Regel aufgeteilt worden waren (101, 2, 75).

2.3 STATISTISCHE METHODEN

2.3.1 Altersgruppen-Vergleiche

- Drei Altersgruppen

Es wurden Mittelwerte und Standardabweichungen aller Parameter (persönliche Daten, Krankheitsdaten, aus den Akten gewonnene und errechnete Rohwerte) für drei Altersgruppen bestimmt. Nach Prüfung der Varianzen auf Homogenität mittels des F-max-Testes wurde eine einfache Varianzanalyse durchgeführt. Für den Vergleich der Altersgruppen untereinander kam der Duncan-Test zur Anwendung.

- Sechs Altersgruppen

Mittelwerte und Standardabweichungen aller beschriebenen Parameter wurden für sechs Altersdekaden bestimmt. Auch hier wurde nach Anwendung des F-max-Testes eine Varianzanalyse und der Duncan-Test zum Vergleich der Dekaden eingesetzt.

- Zwei Altersgruppen

Mittelwerte und Standardabweichungen der Rohwerte wurden für beide Altersgruppen bestimmt. Nach Überprüfung der Varianzen

auf Homogenität wurde für den Vergleich der Gruppen untereinander der t-Test für unabhängige Stichproben (Student-t-Test) berechnet.

2.3.2 Korrelations- und Regressionsberechnungen

Es wurde der Pearson'sche Korrelationskoeffizient des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter bei 78 Patienten errechnet und die Signifikanz dieses Ergebnisses überprüft.

Für die Untersuchung der Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Kreatininwert und zur Kreatinin-Clearance kam die gleiche Methode zur Anwendung.

Das gilt auch für die Überprüfung der Beziehung zwischen Kreatininwert und Kreatinin-Clearance.

Die Werte des Quotienten Dosis/kg/Spiegel in Abhängigkeit vom Lebensalter wurden in einem Streudiagramm aufgezeichnet. Mittels eines Linearitätstests nach Fisher wurde überprüft, ob es sich um einen linearen Zusammenhang zwischen diesen beiden Variablen handelt. Es wurde die Gleichung der Regressionsgeraden berechnet und die Verteilung der Differenzen zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Wert untersucht.

3. ERGEBNISSE

3.1 ERGEBNISSE BEI DREI ALTERSGRUPPEN

3.1.1 Persönliche Daten, Krankheitsdaten

Mittelwerte und Standardabweichungen der persönlichen Daten in den drei "gematchten" Stichproben wurden in Tabelle 1 unter 2.1.2 dargestellt (vergleiche Seite 20).

Mittelwerte, Standardabweichungen und die Ergebnisse der Varianzanalyse für die Krankheitsdauer der drei Altersgruppen zeigt Tabelle 6.

	<u>≤ 45 J</u>	<u>46 - 64 J</u>	<u>≥ 65 J</u>	<u>Varianz-</u>
	<u>n = 26</u>	<u>n = 26</u>	<u>n = 26</u>	<u>analyse, p ≤</u>
Dauer der Erkrankung (Monate)	132,7 (77,8)	145,9 (83,5)	279,5 (181,3)	0,0001
Anzahl der Phasen	5,96 (4,03)	6,54 (4,05)	7,31 (4,42)	n.s.
Dauer der Lithium- Therapie (Monate)	19,9 (51,2)	13,5 (30,8)	17,9 (36,9)	n.s.

Tabelle 6: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) der Krankheitsdauer, der Phasenanzahl in der Anamnese und der Dauer der Lithiumtherapie für drei Altersgruppen.

Der zum Vergleich der Altersgruppen untereinander durchgeführte Duncan-Test zeigte folgende Ergebnisse (1 = jüngste Altersgruppe, 2 = mittlere und 3 = älteste Gruppe):

Dauer der Erkrankung

$p \leq 0,01$ für 1 versus 3

2 versus 3

n.s. für 1 versus 2

Anzahl der Phasen

n.s. für alle Gruppen

Dauer der Lithiumtherapie

n.s. für alle Gruppen

Die jungen Patienten wiesen eine mittlere Krankheitsdauer von 11 Jahren und 21 Tagen auf, mit der Spannweite einer 2- bis 24-jährigen Anamnese. Die Patienten im mittleren Lebensalter waren im Durchschnitt seit 12 Jahren, 1 Monat und 27 Tagen erkrankt. Die Einzelwerte lagen zwischen 2 und 32 Jahren. Die älteren

Patienten zeigten eine mittlere Krankheitsdauer von 23 Jahren, 3 Monaten und 15 Tagen mit einer Spannweite von 1,5 bis 59 Jahren. Als einziger Parameter der Krankheitsdaten zeigt die Erkrankungs-
dauer signifikante Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Bei der Varianzanalyse lagen diese auf dem 0,1-Promille- Niveau, beim Duncan-Test auf dem 1-Prozent-Niveau für die Gruppen 1 gegen 3 und 2 gegen 3.

Bei der Anzahl der Phasen wurde jede manische oder depressive Phase gezählt, die zu einem stationären Aufenthalt in einer Psychiatrischen Klinik geführt hatte. Die Indexphase, d.h. die in der vorliegenden Studie jeweils untersuchte Erkrankungsphase, ging in diesen Wert nicht ein.

In der Gruppe der jungen Patienten zeigte sich eine Spannweite von 2 bis 18 Phasen in der Anamnese, in der mittleren Altersgruppe ebenfalls von 2 bis 18 Phasen und in der höchsten Altersgruppe von 2 bis 20 Phasen. Signifikante Differenzen zwischen den Altersgruppen bestanden nicht.

Die Dauer der Lithiumtherapie wurde den Unterlagen entnommen, dabei durften mögliche Unterbrechungen eine Frist von zwei Wochen nicht überschreiten. In der jüngsten Altersgruppe ergab sich ein Mittelwert von 1 Jahr, 7 Monaten und 27 Tagen. Die Spannweite betrug 10 Tage (auf 1 Monat aufgerundet) bis 216 Monate, d.h. 18 Jahre. Bei den Patienten im mittleren Lebensalter belief sich die durchschnittliche Dauer der Lithiumtherapie auf 1 Jahr, 1 Monat

und 15 Tage (Spannweite: 10 Tage bis 120 Monate, d.h. 10 Jahre). Die älteren Patienten standen im Mittel seit 1 Jahr, 5 Monaten und 27 Tagen unter einer Medikation mit Lithiumsalzen (Spannweite: 10 Tage bis 132 Monate, d.h. 11 Jahre). Signifikante Unterschiede zwischen den verschiedenen Altersgruppen waren nicht zu ermitteln.

Angaben zur Häufigkeit einzelner Diagnosen und zusätzlicher Verordnungen psychotroper oder internistischer Medikamente finden sich in den Tabellen 2a, 2b und 3 unter 2.2.3 (vergleiche Seite 26).

3.1.2 Pharmakokinetische Parameter

Mittelwerte und Standardabweichungen der pharmakokinetischen Parameter der Lithiumtherapie sind in Tabelle 7 für drei Altersgruppen wiedergegeben, ebenso die Ergebnisse der Varianzanalyse.

	≤ 45 J	46 - 64 J	> 65 J	Varianz-
	n = 26	n = 26	n = 26	analyse, p ≤
Plasmaspiegel*	0,62 (0,17)	0,61 (0,15)	0,70 (0,15)	n.s.
Dosis**	21,9 (6,5)	17,4 (5,5)	16,2 (5,1)	0,001
Dosis/kg***	0,34 (0,09)	0,28 (0,08)	0,26 (0,08)	0,001
Dosis/Spiegel+	36,8 (9,5)	29,6 (9,8)	23,7 (7,7)	0,0001
Dosis/kg/ Spiegel++	0,58 (0,15)	0,46 (0,14)	0,37 (0,11)	0,0001

* = mmol/l
 ** = mmol
 *** = mmol/kg
 + = l
 ++ = l/kg

Tabelle 7: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) der Parameter: Lithiumplasmaspiegel, tägliche Lithiumdosis, Quotient Dosis pro kg Körpergewicht, Quotient Dosis zu Spiegel und Quotient Dosis pro kg Körpergewicht zu Spiegel, für drei Altersgruppen.

Ein zum Vergleich der Gruppen untereinander durchgeführter Duncan-Test erbrachte folgende Ergebnisse (1 = jüngste Altersgruppe, 2 = mittlere und 3 = älteste Gruppe):

Lithiumplasmaspiegel

n.s. für alle Gruppen

Lithiumdosis

$p \leq 0,01$ für 1 versus 2

für 1 versus 3

n.s. für 2 versus 3

Dosis pro kg Körpergewicht

$p \leq 0,01$ für 1 versus 2

für 1 versus 3

n.s. für 2 versus 3

Quotient Lithiumdosis/Plasmaspiegel

$p \leq 0,05$ für 2 versus 3

$p \leq 0,01$ für 1 versus 2

$p \leq 0,001$ für 1 versus 3

Quotient Dosis/kg/Plasmaspiegel

$p \leq 0,05$ für 2 versus 3

$p \leq 0,01$ für 1 versus 2

$p \leq 0,001$ für 1 versus 3

Die Lithiumplasmaspiegel, die als Ziel- und Prüfparameter im Mittel in allen Gruppen annähernd gleiche Werte zeigten, variierten zwischen 0,20 und 1,02 mmol/l bei den jüngsten Patienten, zwischen 0,39 und 0,99 mmol/l bei der mittleren und zwischen 0,41 und 1,02 mmol/l bei der ältesten Patientengruppe.

Die verordneten täglichen Lithiumdosen lagen in der jüngsten Gruppe zwischen 12,0 und 36,6 mmol, bei den Patienten im mittleren Lebensalter zwischen 6,1 und 30,5 mmol und bei den ältesten Patienten zwischen 5,4 und 24,4 mmol. Die mittlere Lithiumdosis der jüngsten Patienten war signifikant höher als die Lithiumdosis sowohl in der mittleren als auch in der ältesten Patientengruppe.

Bei der Lithiumdosis pro kg Körpergewicht lagen die Einzelwerte bei den Patienten unter 45 Jahren zwischen 0,18 und 0,53 mmol/kg, in der mittleren Altersgruppe zwischen 0,11 und 0,45 und in der ältesten Gruppe zwischen 0,10 und 0,42 mmol/kg. Die Mittelwerte der auf das Körpergewicht bezogenen täglichen Lithiumdosen unterschieden sich signifikant zwischen den jüngsten und ältesten Patienten bzw. den jüngsten und den im mittleren Lebensalter stehenden Patienten.

Bei dem Quotienten Dosis zu Spiegel lagen die Einzelwerte in der jüngsten Gruppe zwischen 17,94 und 60,0 l, in der mittleren Gruppe zwischen 12,32 und 62,56 l und in der ältesten Gruppe zwischen 7,71 und 45,19 l. Für die Mittelwerte dieses Parameters bestanden zwischen allen Altersgruppen signifikante Unterschiede auf dem 5-Prozent-, 1-Prozent- und 1-Promille-Niveau.

Der Quotient der täglichen Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zum Lithiumplasmaspiegel ist, bezogen auf die Fragestellung dieser Studie, der wichtigste der angeführten pharmakokinetischen Parameter. Dieser Quotient soll im folgenden abgekürzt als "Quotient Dosis/kg/Spiegel" bezeichnet werden. Er wies einen Mittelwert im Gesamtkollektiv von 0,47 l/kg auf. Die Einzelwerte dieses Parameters lagen bei den jüngsten Patienten zwischen 0,24 und 0,94 l/kg, bei Patienten im mittleren Lebensalter zwischen 0,19 und 0,83 l/kg und bei den ältesten Patienten zwischen 0,14 und 0,57 l/kg.

Wie in Tabelle 7 angeführt, zeigt die Varianzanalyse eine Signifikanz der Mittelwertsdifferenzen auf dem 0,1-Promille-Niveau. Der Duncan-Test zeigt signifikante Unterschiede für diesen Parameter: auf dem 5-Prozent-Niveau zwischen der mittleren und ältesten Gruppe, auf dem 1-Prozent-Niveau zwischen der jüngsten und mittleren Gruppe und auf dem 1-Promille-Niveau zwischen der jüngsten und ältesten Gruppe. Der Mittelwert des Quotienten Dosis/kg/Spiegel in der ältesten Gruppe liegt mit 0,37 l/kg um 36

Prozent unter dem Wert der jüngsten Patientengruppe mit 0,58 l/kg.

Diese Ergebnisse werden in Abbildung 1 wiedergegeben.

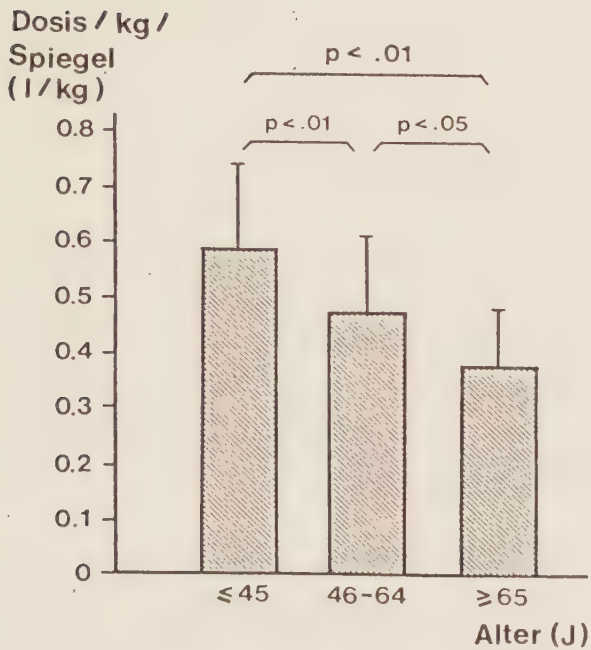


Abbildung 1: Mittelwerte und Standardabweichungen des Quotienten Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zu Plasmaspiegel für drei Altersgruppen.

Eine Querschnittsuntersuchung mit Patienten verschiedener Altersgruppen erlaubt im strengen Sinne nicht den Rückschluß, daß gefundene Unterschiede zwischen den Patientengruppen altersabhängige Veränderungen darstellen. Nur unter Vernachlässigung dieser methodischen Einschränkung läßt sich von einer "Abnahme" des Quotienten Dosis/kg/Spiegel um 36 Prozent von der jüngsten bis zur ältesten Gruppe sprechen.

3.1.3 Parameter der Nierenfunktion

Zur Einschätzung der Nierenfunktion, die auf die untersuchten pharmakokinetischen Parameter der Lithiumsalze großen Einfluß hat, wurde bei 76 Patienten der zuletzt vor der Entlassung bestimmte Wert des Kreatinins im Serum festgestellt. Bei je einem Patienten der jüngsten und der mittleren Altersgruppe fanden sich hierzu keine Angaben in den Krankenakten.

Da eine zuverlässige Aussage über den Funktionszustand der Nieren jedoch nur anhand der Kreatinin-Clearance möglich ist, wurde auch dieser Wert den Unterlagen entnommen, sofern diese relativ aufwendige Untersuchung durchgeführt worden war. Dies traf auf 38 der insgesamt 78 Patienten zu.

Tabelle 8 zeigt Mittelwerte und Standardabweichungen des Kreatinins im Serum und der Kreatinin-Clearance für drei Altersgruppen,

weiterhin die Ergebnisse der Varianzanalyse.

	< 45 J		46 - 64 J		> 65 J		Varianz- analyse p
	n	x	n	x	n	x	
Kreatinin im Serum (mg/100ml)	25	0,88	25	0,90	26	0,96	n.s.
SD		(0,11)		(0,17)		(0,15)	
Kreatinin- Clearance (ml/min)	10	123,2	14	131,6	14	86,3	0,05
SD		(36,1)		(38,8)		(21,8)	

Tabelle 8: Mittelwerte und Standardabweichungen des Kreatinins im Serum und der Kreatinin-Clearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) für drei Altersgruppen.

Ein zum Vergleich der Gruppen untereinander durchgeführter Duncan-Test zeigte folgende Ergebnisse (1 = jüngste, 2 = mittlere, 3 = älteste Patientengruppe):

Kreatinin im Serum

n.s. für alle Gruppen

Kreatinin-Clearance

$p \leq 0,05$ für 1 versus 3

$p \leq 0,01$ für 2 versus 3

n.s. für 1 versus 2

Die Kreatininwerte zeigten im Gesamtkollektiv der 76 Patienten eine Spannbreite in der jüngsten Gruppe von 0,68 bis 1,07 mg/100ml, bei den Patienten im mittleren Alter von 0,63 bis 1,38 mg/100 ml und bei den ältesten Patienten von 0,75 bis 1,37 mg/100ml. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Die Werte der Kreatinin-Clearance variierten zwischen 77,15 und 198,2 ml/min für die jüngsten Patienten, zwischen 71,0 und 192,5 ml/min in der mittleren Altersgruppe und zwischen 47,1 und 119,6 ml/min bei den ältesten Patienten. Die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance lagen sowohl bei der jüngsten wie auch bei der mittleren Patientengruppe signifikant über dem Mittelwert der ältesten Patienten.

3.1.4 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Als mögliche unerwünschte Wirkungen der Lithiumtherapie bzw. der Kombination einer Lithiumtherapie mit anderen Psychopharmaka wurden alle psychischen oder körperlichen Beschwerden angesehen, die während der Dauer der Lithiummedikation auftraten und in den Unterlagen als subjektiv beeinträchtigend oder objektiv beobachtbar festgehalten worden waren. Eine Verursachung der Beschwerden allein durch die zugrundeliegende affektive Störung sollte ausgeschlossen sein.

Die Zahlenangaben in Tabelle 9 beziehen sich auf das im Vordergrund stehende Symptom eines jeden betroffenen Patienten und entsprechen damit der Fallzahl. Bei den in Klammern angeführten Zahlen gehen Zweit- und Dritt-Symptome mit ein.

	< 45 J	46 - 64 J	≥ 65 J
	n = 26	n = 26	n = 26
Tremor	2 (3)	2	5
Entwicklung einer Struma	0	0	1 (2)
Schwindel, Gangunsicherheit	0 (1)	1	0
Verwirrtheit	0	0	1
Zunahme bekannter EEG Veränderungen 1		0	0
Gastrointestinale Beschwerden	1 (3)	0	0
Gewichtszunahme	1	0	0
Polydipsie	1	0	0 (1)
Leukozytose	0 (1)	0	0
Sinustachykardie	0	0	1
Ödeme	0	0	1
Haarausfall	0	1	0
Summe	6	4	9
Summe (Prozent der Altersgruppe)	23 %	15 %	35 %

Tabelle 9: Häufigkeit einzelner unerwünschter Arzneimittelwirkungen für drei Altersgruppen. Die Zahlen in Klammern beziehen Zweit- und Drittnennungen mit ein.

Bei insgesamt 19 Patienten oder 24 % des Gesamtkollektivs traten unerwünschte Medikamentenwirkungen auf, die möglicherweise auf die alleinige oder mit anderen Psychopharmaka kombinierte Lithiumtherapie zurückzuführen waren. Alle Betroffenen waren weiblichen Geschlechts - Frauen stellten jedoch mit 88 % die überwiegende Mehrheit des untersuchten Kollektivs dar.

Die am häufigsten aufgetretene "Nebenwirkung" war ein feinschlägeriger Tremor der Hände. Er war bei insgesamt neun Patientinnen, d.h. bei 12 % des Gesamtkollektivs zu beobachten. Betrachtet man die Inzidenz der angeführten Symptome unter Einschluß von Zweit- und Drittnennungen bei einzelnen Patientinnen, so wurden gastrointestinale Beschwerden am zweithäufigsten beobachtet. In zwei der drei Fälle gehörten hierzu Erbrechen, Meteorismus und Diarrhoe. An nächster Stelle kamen Polydipsie in Verbindung mit Polyurie bzw. neurologische Störungen: in einem Fall Schwindel, im anderen Schwindel zusammen mit Gangunsicherheit und Schwächegefühl. Alle anderen Symptome wurden jeweils nur von einem Patienten genannt.

Zum Absetzen der Lithiummedikation aufgrund unerwünschter Wirkungen kam es im weiteren Verlauf der stationären Behandlung bei vier Patientinnen, d.h. bei 5 % des Gesamtkollektivs. Es handelte sich dabei um eine Patientin aus der mittleren und drei Patientinnen aus der ältesten Gruppe.

Beim Vergleich der Altersgruppen fällt auf, daß die Inzidenz

unerwünschter Wirkungen unter den älteren Patienten mit 35 % deutlich über den Werten der mittleren Gruppe (15 %) bzw. der jüngsten Patienten (23 %) liegt. Differenziert man nach der Art der Beschwerden, so zeigt sich, daß die hohe "Nebenwirkungs"-Rate der älteren Patienten zulasten des Symptoms "Tremor" geht. Während in der jüngsten und mittleren Altersgruppe je zwei Patientinnen unter diesem Symptom litten, waren dies in der höchsten Altersgruppe mit fünf Patientinnen mehr als doppelt so viele (ohne Zweit- und Drittnennungen).

Faßt man die Patienten der mittleren und jüngsten Gruppe zusammen und vergleicht deren "Nebenwirkungs"-Rate mit der der über 65-jährigen Patienten, so erhält man folgende Vierfeldertafel:

	"Neben- wirkungen"	Keine "Neben- wirkungen"	Summe
unter 65 J.	10	42	52
über 65 J.	9	17	26

Tabelle 10: Vierfeldertafel zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Patienten unter bzw. über 65 Jahre.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt mit einem Wert von $\chi^2 = 2,26$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

Eine psychotrope Zusatzmedikation zur Lithiumtherapie hatten 18 der 19 betroffenen Patientinnen, d.h. 95 % erhalten. Eine von "Nebenwirkungen" betroffene Patientin im Alter von 29 Jahren, die eine Zunahme vorbestehender EEG-Veränderungen bei bekannter Anfallsanamnese zeigte, stand weder unter neuroleptischer noch antidepressiver oder anxiolytischer Behandlung. Da sie jedoch auf Primidon (Mylepsinum^R) eingestellt war, lag im strengeren Sinne auch in diesem Fall keine psychotrope Monotherapie mit Lithium vor. Im Gesamtkollektiv wurden 89 % der Patienten mit einer Kombination verschiedener Psychopharmaka behandelt.

Bei neun betroffenen Patientinnen im Alter von 65 Jahren oder darüber hatten sieben zusätzlich Antidepressiva erhalten, davon drei in Kombination mit Chloralhydrat bzw. Diazepam, eine in Kombination mit Thioridazin. Die zwei nicht zusätzlich antidepressiv behandelten Patientinnen hatten Haloperidol bzw. Laevomepromazin in Kombination mit der Lithiumtherapie erhalten. Bei sechs Patientinnen im Alter von 45 Jahren oder darunter hatten zwei Antidepressiva und zwei Neuroleptika (Perazin bzw. Clozapin) in Kombination mit Flurazepam erhalten. Die vier betroffenen Patientinnen im mittleren Lebensalter waren alle zusätzlich antidepressiv therapiert worden, davon zwei in Kombination mit Tiaprid bzw. Thioridazin und eine kombiniert mit Diazepam, Flurazepam und Chloralhydrat.

Als einzige "Nebenwirkung" schweren Ausmaßes ist die neurologische Störung einer 69-jährigen Patientin anzusehen, die umtriebig

wurde und Zeichen von Verwirrtheit zeigte. Sie stand unter Lithiumtherapie mit einer täglichen Dosis von 18,3 mmol Lithiumcarbonat, zum Zeitpunkt der Beeinträchtigung lag der Lithiumplasmaspiegel bei 1,3 mmol/l. Die Patientin, die an internistischen Risikofaktoren eine Hypertonie und Adipositas aufwies, wurde zugleich mit 100 mg/die Clomipramin (Anafranil^R) und bei Bedarf mit 1g/die Chloralhydrat (Chloraldurat^R) behandelt und war auf eine Glykosidtherapie mit 1,5 Tbl./die β -Methyl-Digoxin (Lanitop^R) eingestellt. Nach Absetzen der Clomipraminmedikation zeigte sich die Symptomatik, die als Verdacht auf ein beginnendes Arzneimittel-Delir diagnostiziert wurde, als prompt reversibel.

3.1.5 Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung war die mittlere Erkrankungsdauer mit 23 Jahren, 3 Monaten und 3 Tagen bei den ältesten Patienten signifikant länger als bei der mittleren Altersgruppe (12 Jahre, 1 Monat und 27 Tage) bzw. der jüngsten Patientengruppe (11 Jahre und 21 Tage). Die mittlere Anzahl der Phasen im bisherigen Verlauf der affektiven Erkrankung zeigte ebenso wenig wie die mittlere Dauer der gegenwärtigen Lithiumtherapie signifikante Unterschiede zwischen den drei "gematchten" Altersgruppen.

Bei den pharmakokinetischen Parametern der Lithiumsalze fiel auf, daß trotz eines in allen Altersgruppen annähernd gleichen mittleren Lithiumplasmaspiegels von etwa 0,65 mmol/l die tägliche

Lithiumdosis, mit der dieser Plasmaspiegel auf einem steady-state-Niveau gehalten wurde, signifikante Unterschiede zwischen den drei "gematchten" Altersgruppen aufwies. Während die jungen Patienten im Mittel 21,9 mmol Lithium am Tag einnahmen, lag die Dosis bei den Patienten im mittleren Lebensalter bei 17,4 mmol und bei den ältesten Patienten nur bei 16,2 mmol. Entsprechende Unterschiede zeigte die mittlere auf das Körpergewicht bezogene tägliche Lithiumdosis und der Quotient Dosis/kg/Spiegel. Letzterer lag in der jüngsten Altersgruppe im Mittel bei 0,58 l/kg, in der mittleren bei 0,46 l/kg und bei den ältesten Patienten bei 0,37 l/kg. Hier bestanden signifikante Unterschiede auf dem 5-Prozent-Niveau zwischen der mittleren und ältesten Gruppe, auf dem 1-Prozent-Niveau zwischen der jüngsten und mittleren Altersgruppe und auf dem 1-Promille-Niveau zwischen den jüngsten und ältesten Patienten.

Bei den Nierenfunktionsparametern zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede bezüglich der Höhe des Kreatinins im Serum. Die bei 38 Patienten untersuchte Kreatinin-Clearance (bezogen auf $1,73 \text{ m}^2$ Körperoberfläche) lag bei den jüngsten Patienten im Mittel bei 123,2 ml/min, in der mittleren Altersgruppe bei 131,6 ml/min und bei den ältesten Patienten bei 86,3 ml/min. Diese Unterschiede waren zwischen der jüngsten und ältesten Gruppe auf dem 5-Prozent-Niveau, zwischen der mittleren und ältesten Gruppe auf dem 1-Prozent-Niveau signifikant.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen waren bei insgesamt 24 Pro-

zent der Patienten zu beobachten: in der jüngsten Altersgruppe waren sechs, in der mittleren vier und in der ältesten Gruppe neun Patienten betroffen. Die deutlich, wenn auch nicht signifikant höhere "Nebenwirkungs"-Rate der älteren Patienten ging zu lasten des Symptoms "Tremor", das sich bei fünf von ihnen zeigte.

3.2 ERGEBNISSE BEI SECHS ALTERSGRUPPEN

3.2.1 Pharmakokinetische Parameter

Mittelwerte und Standardabweichungen der pharmakokinetischen Parameter der Lithiumtherapie sind in Tabelle 11 für sechs Altersgruppen wiedergegeben, ebenso die Ergebnisse der Varianzanalyse.

	21-30 J	31-40 J	41-50 J	51-60 J	61-70 J	71-80 J	Varianz- analyse p ≤
	n=8	n=11	n=17	n=13	n=20	n=9	
Plasma- spiegel*	0,67 (0,21)	0,64 (0,10)	0,56 (0,15)	0,62 (0,19)	0,69 (0,15)	0,70 (0,13)	n.s.
Dosis**	21,30 (6,50)	24,27 (6,59)	19,91 (5,30)	15,24 (5,03)	16,28 (4,94)	15,99 (5,27)	0,001
Dosis/kg***	0,33 (0,11)	0,39 (0,08)	0,31 (0,07)	0,25 (0,09)	0,26 (0,07)	0,25 (0,08)	0,001
Dosis/ Spiegel ⁺	32,99 (7,41)	38,20 (9,34)	37,56 (10,65)	25,22 (6,97)	24,29 (8,15)	22,83 (5,64)	0,0001
Dosis/kg/ Spiegel ⁺⁺	0,52 (0,16)	0,61 (0,14)	0,58 (0,16)	0,42 (0,12)	0,38 (0,11)	0,36 (0,09)	0,0001

* = mmol/l

** = mmol

*** = mmol/kg

+ = l

++ = l/kg

Tabelle 11: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) der Parameter:

Lithiumplasmaspiegel, tägliche Lithiumdosis, Quotient
Dosis pro kg Körpergewicht, Quotient Dosis zu Spiegel
und Quotient Dosis pro kg Körpergewicht zu Spiegel
für sechs Altersgruppen.

Ein zum Vergleich der Dekaden untereinander durchgeführter Duncan-Test erbrachte folgende Ergebnisse, wobei die Dekade vom 21. bis 30. Lebensjahr als Gruppe 1 bezeichnet wird, die darauf folgende Dekade als Gruppe 2 bis hin zur Gruppe 6 der Patienten zwischen 71 und 80 Jahren:

Lithiumplasmaspiegel

n.s. für alle Gruppen

Lithiumdosis

$p \leq 0,05$ für 1 versus 4

3 versus 4

$p \leq 0,01$ für 2 versus 4, 5 und 6

n.s. für 1 versus 2, 3, 5 und 6

2 versus 3

3 versus 5 und 6

4 versus 5 und 6

5 versus 6

Dosis pro kg Körpergewicht

$p < 0,05$ für 2 versus 3

$p \leq 0,01$ für 2 versus 4, 5 und 6

n.s. für 1 versus 2, 3, 4, 5 und 6

3 versus 4, 5 und 6

4 versus 5 und 6

5 versus 6

Quotient Lithiumdosis / Plasmaspiegel

$p \leq 0,05$ für 1 versus 4, 5 und 6

$p \leq 0,01$ für 2 versus 4, 5 und 6

3 versus 4, 5 und 6

n.s. für 1 versus 2 und 3

2 versus 3

4 versus 5 und 6

5 versus 6

Quotient Dosis / kg / Plasmaspiegel

$p \leq 0,01$ für 1 versus 5 und 6

2 versus 4, 5 und 6

3 versus 4, 5 und 6

n.s. für 1 versus 2, 3 und 4

2 versus 3

4 versus 5 und 6

5 versus 6

Bei einer Aufteilung der Patienten in Altersdekaden zeigt der mittlere Lithiumplasmaspiegel keine signifikanten Unterschiede zwischen den sechs Gruppen, während die mittlere tägliche Lithiumdosis signifikante Differenzen zwischen den Gruppen aufweist. Diese liegen auf dem 1-Prozent-Niveau bei dem Vergleich

der drei Dekaden zwischen 51 und 80 Jahren mit der Gruppe 2 der 31- bis 40-Jährigen. Das gleiche gilt für die auf das Körpergewicht bezogene Lithiumdosis.

Der Quotient Lithiumdosis zu Lithiumplasmaspiegel zeigt ebenso wie der Quotient Dosis/kg/Spiegel für die drei höchsten Dekaden zwischen 51 und 80 Jahren signifikant niedrigere Werte als für die beiden Dekaden zwischen 31 und 50 Jahren ($p \leq 0,01$).

Zur Veranschaulichung der altersbezogenen Differenzen in der Höhe des Quotienten Dosis/kg/Spiegel wird dieser Parameter in Abbildung 2 für die sechs Altersdekaden wiedergegeben:

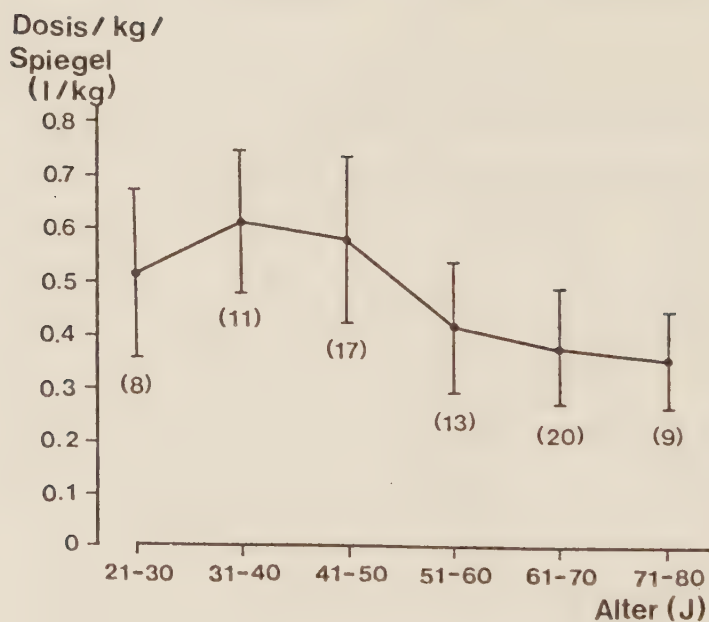


Abbildung 2: Mittelwerte und Standardabweichungen des Quotienten Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zu Plasmaspiegel für sechs Altersdekaden. Anzahl der Patienten pro Dekade in Klammern.

Abbildung 2 läßt einen "Knick" in der Kurve des Quotienten Dosis-kg/Spiegel in Höhe etwa des 50. Lebensjahres vermuten. Zur Überprüfung dieser Hypothese wurden die Patienten in zwei Gruppen unter und über 50 Jahre aufgeteilt. In diesen Altersgruppen wurden die Mittelwerte der pharmakokinetischen Parameter der unter 50-Jährigen mit denen der über 50-Jährigen anhand eines t-Testes für unabhängige Stichproben verglichen.

3.2.2 Parameter der Nierenfunktion

Mittelwerte und Standardabweichungen des Kreatininwertes bei 76 Patienten und der Kreatinin-Clearance bei 38 Patienten sind in Tabelle 12 für sechs Altersdekaden wiedergegeben, ebenso die Ergebnisse der Varianzanalyse.

	21-30 J	31-40 J	41-50 J	51-60 J	61-70 J	71-80 J	Varianz- analyse p ≤
	n=8	n=11	n=15	n=13	n=20	n=9	
Kreatinin* im Serum	0,87 (0,09)	0,89 (0,10)	0,85 (0,16)	0,94 (0,18)	0,96 (0,15)	0,95 (0,14)	n.s.
	n=4	n=3	n=8	n=7	n=12	n=3	
Kreatinin- Clearance	135,63 (52,34)	124,0 (15,59)	132,79 (36,23)	126,22 (40,53)	82,51 (21,33)	96,27 (21,75)	-

* = mg/100ml
 ** = ml/min

Tabelle 12: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) des Kreatinins im Serum und der Kreatinin-Clearance für sechs Altersdekaden.

Bei der geringen Fallzahl von 38 Patienten und den sehr unterschiedlichen Stichprobenumfängen in den einzelnen Dekaden wurde bei den Werten der Kreatinin-Clearance auf die Berechnung einer Varianzanalyse verzichtet.

Die Kreatininwerte zeigten bei der hier vorgenommenen Aufteilung in sechs Altersdekaden keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen Gruppen. Die Kreatinin-Clearance lag in den vier jüngeren Altersdekaden im Mittel jeweils über 120 ml/min. In der Gruppe der 61- bis 70-Jährigen betrug der Mittelwert der Clearance 82,51 ml/min, er lag damit noch unter dem der 71-bis 80-jährigen Patienten mit 96,27 ml/min. Hier ist der sehr unterschiedliche Stichprobenumfang in den beiden ältesten Dekaden zu berücksichtigen, der in einem Fall zwölf, im anderen Fall nur drei Patienten einschloß.

3.2.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Im folgenden wird die Aufteilung der von "Nebenwirkungen" betroffenen Patienten auf sechs Altersdekaden dargestellt. Angaben zur Art der unerwünschten Wirkungen, zur Inzidenz einzelner Symptome und zur psychotropen Zusatzmedikation der jeweiligen Patienten werden weiter oben - für drei Altersgruppen - aufgeführt (vergleiche 3.1.4, Seite 49). Tabelle 13 gibt die Anzahl betroffener Patienten für sechs Altersgruppen wieder.

	21-30 J	31-40 J	41-50 J	51-60 J	61-70 J	71-80 J
	n 8	n 11	n 17	n 13	n 20	n 9
Anzahl betroff.						
Patienten	2	1	4	3	8	1
In Prozent der Dekade	25 %	9 %	24 %	23 %	40 %	11 %

Tabelle 13: Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen für sechs Altersgruppen.

Es fällt auf, daß die deutlich höchste Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen mit acht betroffenen Patienten in der Gruppe der 61- bis 70-Jährigen zu sehen war. Bei den 71- bis 80-Jährigen zeigte sich nur bei einem Patienten eine unerwünschte Medikamentenwirkung. Dies entspricht einer Rate von 11 % gegenüber 40% bei den Patienten im Alter zwischen 61 und 70 Jahren. Ähnlich wie bei entsprechenden Ergebnissen der Kreatinin-Clearance ist hier die unterschiedliche Fallzahl in den betreffenden Kollektiven zu berücksichtigen: während 20 Patienten im Alter zwischen 61 und 70 Jahren untersucht wurden, waren dies in der ältesten Dekade nur neun.

3.2.4 Zusammenfassung

Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigte die Aufteilung der

Patienten in sechs Altersdekaden für die Höhe des Lithiumplasma-
spiegels keine signifikanten Gruppendifferenzen, während die
mittlere tägliche Lithiumdosis und die auf das Körpergewicht
bezogene mittlere Lithiumdosis in den drei höchsten Altersdekaden
signifikant niedriger lag als in der Gruppe der 31- bis 40-
Jährigen. Der Quotient Dosis zu Spiegel und der Quotient Dosis-
/kg/Spiegel wiesen in den Dekaden zwischen 51 und 80 Jahren bzw.
zwischen 61 und 80 Jahren signifikant niedrigere Werte auf als in
den drei Dekaden der 21- bis 50-jährigen Patienten.

Bei den Nierenfunktionsparametern zeigten die Kreatininwerte in
sechs Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede. Der mitt-
lere Wert der Kreatinin-Clearance lag in der Gruppe zwischen 61
und 70 Jahren mit 82,5 ml/min besonders niedrig, gefolgt von 96,3
ml/min bei den 71- bis 80-Jährigen, während in den vier jüngeren
Dekaden jeweils Mittelwerte der Kreatinin-Clearance erreicht
wurden, die über 120 ml/min lagen.

Die Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen lag in der
Dekade zwischen 61 und 70 Jahren mit 40% der Patienten deutlich
am höchsten, im Alter zwischen 71 und 80 Jahren waren 11 %, in
den ersten vier Dekaden je 25 %, 9 %, 24 % und 23 % der Patienten
betroffen. Bei der Beurteilung dieser Befunde ist die geringe
Fallzahl der ersten (n = 8) und der letzten Dekade (n = 9) zu
berücksichtigen.

3.3 ERGEBNISSE BEI ZWEI ALTERSGRUPPEN

3.3.1 Pharmakokinetische Parameter

Mittelwerte und Standardabweichungen der pharmakokinetischen Parameter für zwei Altersgruppen sind in Tabelle 14 wiedergegeben, ebenso die Ergebnisse des t-Testes für unabhängige Stichproben.

		< 50 J	> 50 J	Student's t-Test
		n = 36	n = 42	p
Plasmaspiegel	mmol/l	0,61 (0,16)	0,67 (0,16)	n.s.
Dosis	mmol	21,55 (6,11)	15,90 (4,93)	0,0001
Dosis/kg	mmol/kg	0,34 (0,09)	0,25 (0,08)	0,0001
Dosis/Spiegel	l	36,74 (9,59)	24,26 (7,21)	0,0001
Dosis/kg/Spiegel	l/kg	0,57 (0,15)	0,39 (0,11)	0,0001

Tabelle 14: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) der Parameter: Lithiumpasmaspiegel, tägliche Lithiumdosis, Quotient Dosis pro kg Körpergewicht, Quotient Dosis zu Plasmaspiegel und Quotient Dosis pro kg Körpergewicht zu Plasmaspiegel, für zwei Altersgruppen.

Wie bei der Aufteilung in drei "gematchte" Stichproben bzw. sechs Altersdekaden, zeigte die Höhe des mittleren Lithiumplasmaspiegels keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kollektiven. Die mittlere tägliche Lithiumdosis lag in der Gruppe der über 50-Jährigen mit 15,9 mmol hochsignifikant unter der Dosis der jüngeren Patienten mit 21,6 mmol. Das gleiche galt für die auf das Körpergewicht bezogene mittlere Lithiumdosis.

Ebenfalls auf dem 0,1-Promille-Niveau signifikant waren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bezüglich des Quotienten Dosis zu Spiegel und bezüglich des Quotienten Dosis/kg/Spiegel. Die Mittelwerte des letztgenannten Parameters betrugen 0,57 l/kg in der jüngeren, 0,39 l/kg in der älteren Patientengruppe.

3.3.2 Parameter der Nierenfunktion

Mittelwerte und Standardabweichungen der Kreatininwerte bei 76 Patienten und der Werte der Kreatinin-Clearance bei 38 Patienten sind in Tabelle 15 für zwei Altersgruppen wiedergegeben, ebenso die Ergebnisse des t-Testes für unabhängige Stichproben.

	≤ 50 J	> 50 J	Student's t-Test $p \leq$
	n = 34	n = 42	
Kreatinin im Serum (mg/100ml)	0,87 (0,13)	0,95 (0,15)	0,01
	n = 15	n = 23	
Kreatinin-Clearance (ml/min)	131,7 (36,0)	100,2 (34,5)	0,01

Tabelle 15: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) des Kreatinins im Serum und der Kreatinin-Clearance für zwei Altersgruppen.

Es fällt auf, daß bei dem Vergleich der Patienten unter bzw. über 50 Jahre sich die Mittelwerte des Kreatinins im Serum mit 0,87 bzw. 0,95 mg/100ml signifikant auf dem 1-Prozent-Niveau unterscheiden, während der Vergleich der drei bzw. der sechs Altersgruppen für diesen Parameter keine signifikanten Gruppendifferenzen aufzeigen konnte. Die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance mit 131,7 ml/min in der jüngeren Gruppe und mit 100,2 ml/min bei den

über 50-Jährigen unterscheiden sich signifikant auf dem 1-Prozent-Niveau.

3.3.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Anzahl der Patienten, bei denen sich unerwünschte Wirkungen der Lithiumtherapie zeigten, gibt Tabelle 16 wieder. Art und Inzidenz einzelner Symptome wurden in Tabelle 9 unter 3.1.4, Seite 49 dargestellt.

	unter 50 J n = 36	über 50 J n = 42
Anzahl betroffener Patienten	7	12
In Prozent der Altersgruppe	19 %	29 %

Tabelle 16: Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen für zwei Altersgruppen.

Bei der Aufteilung in zwei Gruppen ist mit 29 % bei den über 50 Jahre alten Patienten die Inzidenz unerwünschter Wirkungen deutlich höher als bei den jüngeren Patienten, von denen 19 % unter "Nebenwirkungen" litten.

Auf einer Vierfeldertafel zeigen sich die "Nebenwirkungs"-Raten in den beiden Altersgruppen wie folgt:

	"Nebenwirkungen"	Keine "Nebenwirkungen"	Summe
≤ 50 Jahre	7	29	36
≥ 50 Jahre	12	30	42

Tabelle 17: Vierfeldertafel zur Häufigkeit unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei Patienten unter bzw. über 50 Jahre.

Der Chi-Quadrat-Test ergibt mit einem Wert von $\chi^2 = 0,876$ keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen.

3.3.4 Zusammenfassung

Bei den pharmakokinetischen Parametern zeigte die Aufteilung in Patienten unter bzw. über 50 Jahre bezüglich des Lithiumplasmaspiegels keine signifikanten Unterschiede, während die mittlere Lithiumdosis der älteren Patienten signifikant niedriger war als die der jüngeren. Der Quotient Dosis/kg/Spiegel lag mit 0,39 l/kg bei den über 50-Jährigen ebenfalls hochsignifikant unter dem Wert der jüngeren Patienten, der im Mittel 0,57 l/kg betrug.

Bei den Nierenfunktionsparametern erbrachte die Aufteilung der

Patienten in zwei Altersgruppen bezüglich der mittleren Kreatininwerte signifikante Differenzen zwischen den Kollektiven - im Gegensatz zur Aufteilung in sechs und in drei Altersgruppen. Der Wert der über 50-Jährigen von 0,95 mg/100ml lag bei einem Signifikanzniveau von 1 Prozent über dem Wert der jüngeren Patienten von 0,87 mg/100ml. Die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance zeigten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen.

Bei den unerwünschten Arzneimittelwirkungen lag mit 29 % der Patienten die Inzidenz in der Gruppe der über 50-Jährigen deutlich, jedoch nicht signifikant höher als bei den Jüngeren mit 19 % der Patienten.

3.4 STREUUNGSDIAGRAMM UND REGRESSIONSBERECHNUNGEN

Die Einzelwerte der Quotienten Dosis/kg/Spiegel in Abhängigkeit vom jeweiligen Lebensalter und die Regressionsgerade der beiden Parameter sind in Abbildung 3 für alle 78 Patienten wiedergegeben. Die bivariate Verteilung wurde in Form einer Punktwolke dargestellt.

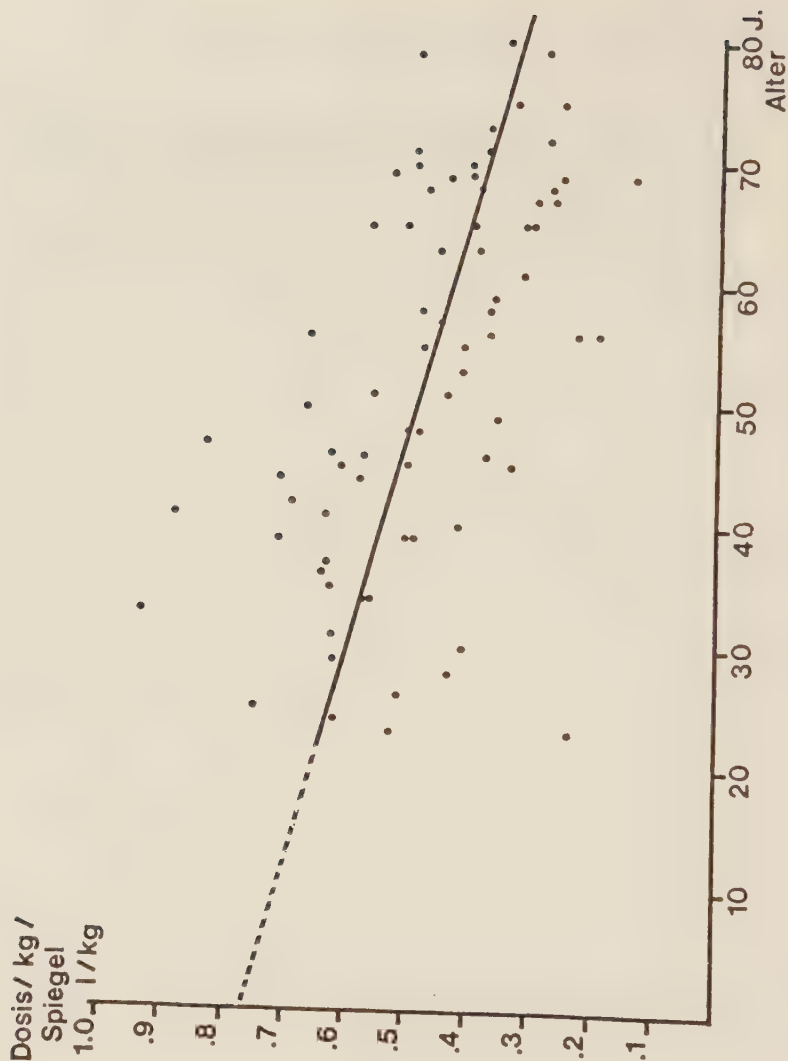


Abbildung 3: Streudiagramm des Quotienten Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zu Lithiumplasmaspiegel (in l/kg) in Abhängigkeit vom Lebensalter (in Jahren) und Regressionsgerade.

Die Abbildung zeigt eine relativ ausgeprägte interindividuelle Variabilität des Quotienten Dosis/kg/Spiegel.

Ein Linearitätstest nach Fisher zeigte bei einem Meßwert von 1,24, daß die Hypothese eines linearen Zusammenhanges zwischen dem Lebensalter als unabhängiger und dem Quotienten Dosis/kg/Spiegel als abhängiger Variable mit einer Sicherheitswahrscheinlichkeit von 90% nicht abzulehnen ist. Die Berechnung der linearen Regression ergab einen Achsenschnitt von 0,767 und eine Steigung der Geraden von -0,00558. Die Regressionsgleichung lautet:

$$\text{Dosis/kg/Spiegel} = 0,767 - 0,00558 \cdot \text{Alter}$$

Die Differenzen zwischen vorhergesagtem und tatsächlichem Wert des Quotienten Dosis/kg/Spiegel (=Residuals) waren normalverteilt. Sie wiesen vier "Ausreißer" auf, bei denen dieser Wert 0,40 l/kg (23 Jahre), 0,35 l/kg (33 Jahre), 0,34 l/kg (41 Jahre) und 0,32 l/kg (47 Jahre) betrug.

3.5 ERGEBNISSE DER KORRELATIONSBERECHNUNGEN

- Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter für 78 Patienten zeigte den Wert $-0,54$. Dieses Ergebnis ist auf dem 1-Promille-Niveau signifikant.

- Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Kreatininwert

Bei den 38 Patienten, bei denen die Kreatinin-Clearance bestimmt worden war, wurde ein mittlerer Quotient Dosis/kg/Spiegel von $0,47$ ($\pm 0,15$) l/kg und ein mittlerer Kreatininwert von $0,87$ ($\pm 0,15$) mg/100ml gefunden. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient dieser beiden Werte war mit $-0,29$ nicht signifikant.

- Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zur Kreatinin-Clearance

Der Mittelwert der Kreatinin-Clearance bei 38 Patienten betrug $112,69$ ml/min. Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient dieses Wertes zum mittleren Quotienten Dosis/kg/Spiegel der 38 Patienten war mit einem Wert von $0,17$ nicht signifikant.

- Korrelation des Kreatininwertes zur Kreatinin-Clearance

Der Pearson'sche Korrelationskoeffizient des mittleren Kreatinin-

wertes (0,87 mg/100ml) zur mittleren Kreatinin-Clearance (112,69 ml/min) bei 38 Patienten war mit einem Wert von -0,24 statistisch nicht signifikant.

- Zusammenfassung

Es zeigte sich eine hochsignifikante Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter der Patienten. Die Korrelationen dieses Quotienten zum Kreatininwert bzw. zur Kreatinin-Clearance erreichten jedoch ebensowenig statistische Signifikanz wie die Korrelation der Kreatininwerte zu den Werten der Kreatinin-Clearance.

3.6 ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

3.6.1 Pharmakokinetische Parameter

Bei keiner der unterschiedlichen Aufteilungen in Altersgruppen (drei, sechs und zwei Gruppen) ergaben sich bezüglich des Lithiumplasmaspiegels signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Die mittlere tägliche Lithiumdosis jedoch war bei allen drei Untersuchungsmethoden für die jeweils älteren Patienten signifikant niedriger als die mittlere Dosis der jüngeren Patienten. Das Gleiche galt für die auf das Körpergewicht bezogenen Lithiumdosierungen.

Der Quotient der Lithiumdosis zum Lithiumplasmaspiegel wies bei allen Untersuchungen für die älteren Patienten signifikant niedrigere Werte auf als in den jüngeren Altersgruppen. Der Quotient der auf das Körpergewicht bezogenen täglichen Lithiumdosis zum Lithiumplasmaspiegel (Quotient Dosis/kg/Spiegel) zeigte je nach Gruppenaufteilung folgende in Tabelle 18 nochmals zusammengefaßten Mittelwerte (vergleiche Abbildungen 1, Seite 45 und 2, Seite 60):

	n	Dosis/kg/Spiegel (l/kg)	Statistischer Test
≤ 45 Jahre	26	0,58 (0,15)	Varianzanalyse
46 - 64 Jahre	26	0,46 (0,14)	p ≤ 0,0001
≥ 65 Jahre	26	0,37 (0,11)	
21 - 30 Jahre	8	0,52 (0,16)	Varianzanalyse
31 - 40 Jahre	11	0,61 (0,14)	p < 0,0001
41 - 50 Jahre	17	0,58 (0,16)	
51 - 60 Jahre	13	0,42 (0,12)	
61 - 70 Jahre	20	0,38 (0,11)	
71 - 80 Jahre	9	0,36 (0,09)	
≤ 50 Jahre	36	0,57 (0,15)	Student's-t-Test
> 50 Jahre	42	0,39 (0,11)	p < 0,0001

Tabelle 18: Mittelwerte (+/- Standardabweichung) des Quotienten Lithiumdosis pro kg Körpergewicht zu Lithiumplasma-spiegel in den verschiedenen Altersgruppen.

Alle drei Untersuchungsmethoden zeigten hochsignifikante Grup-pendifferenzen für den Quotienten Dosis/kg/Spiegel.

Die Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel bei 38 Patienten zur Höhe des Kreatinins bzw. der Kreatinin-Clearance erreichte keine statistische Signifikanz, die Korrelation des Quotienten zum Lebensalter bei 78 Patienten war auf dem 1-Promille-Niveau

signifikant.

Zwischen dem Quotienten Dosis/kg/Spiegel und dem Lebensalter bestand ein linearer Zusammenhang, den folgende Regressionsgleichung wiedergibt:

$$\text{Quotient Dosis/kg/Spiegel} = 0,767 - 0,00558 \cdot \text{Alter}$$

3.6.2 Parameter der Nierenfunktion

Während die Aufteilung in drei und sechs Altersgruppen keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Kreatininwertes erbrachte, lag der Mittelwert des Kreatinins im Serum bei den Patienten über 50 Jahre signifikant höher als der der jüngeren Patienten.

Die Kreatinin-Clearance von 38 Patienten zeigte bei allen Gruppenaufteilungen signifikant unterschiedliche Mittelwerte. Bei den drei "gematchten" Stichproben lagen sie, mit der jüngsten Gruppe beginnend, bei 123,2, 131,6 und 86,3 ml/min ($p \leq 0,05$; Varianzanalyse). Bei der Zuordnung der Patienten zu zwei Kollektiven betrug der Mittelwert bei den jüngeren Patienten 131,7, bei den älteren 100,2 ml/min ($p < 0,01$; Student's-t-Test). Die Korrelation der beiden Nierenfunktionsparameter bei 38 Patienten war statistisch nicht signifikant.

3.6.3 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Bei 19 Patienten, d.h. bei 24 % des Gesamtkollektivs, waren unerwünschte Wirkungen zu sehen, die möglicherweise auf die Lithiumtherapie bzw. deren Kombination mit anderen Psychopharmaka zurückzuführen waren. Es wurden 95 % der betroffenen Patienten kombiniert behandelt (im Gesamtkollektiv waren dies 89 %).

Bei den drei "gematchten" Altersgruppen waren, bei der jüngsten Gruppe beginnend, je sechs, vier und neun Patienten von "Nebenwirkungen" betroffen. Bei der Aufteilung in sechs Altersdekaden zeigte sich die höchste Inzidenz unerwünschter Wirkungen mit 40% im Alter zwischen 61 und 70 Jahren gegenüber beispielsweise 23 % im Alter zwischen 51 und 60 Jahren. Bei der Zweiteilung des Gesamtkollektivs betrug die Inzidenz 29 % bei den Patienten über 50 Jahre gegenüber 19 % bei den jüngeren. Somit zeigte sich bei jeder der verschiedenen Gruppenaufteilungen eine höhere "Nebenwirkungs"-Rate der älteren im Vergleich zu den jüngeren Patientengruppen. Der Unterschied zwischen unter und über 65-jährigen Patienten war ebensowenig statistisch signifikant wie der zwischen unter und über 50-Jährigen.

4. DISKUSSION

4.1 DISKUSSION DER METHODIK

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine retrospektive Querschnittsuntersuchung. Überprüft man bestimmte Faktoren in ihrer Abhängigkeit vom Lebensalter in einer Querschnittserhebung, stellen sich die folgenden methodischen Probleme:

Die Gruppe der älteren oder ältesten Patienten stellt eine Selektion an "survivors" dar, - Personen also, die eine Anzahl Gleichaltriger dank günstigerer psychischer oder physiologischer Bedingungen überlebt haben (128). Damit wird der Vergleich physiologischer Parameter bei jungen und älteren Kollektiven durch die Annahme gegebenenfalls unterschiedlicher Konstitution und Disposition kompliziert.

Weiterhin können bei Querschnitts- im Vergleich zu Längsschnitts-Studien im strengen Sinne lediglich Unterschiede zwischen Patienten verschiedenen Alters und keine altersbedingten Veränderungen festgestellt werden.

Schließlich wird von einigen Autoren (114, 23) eine mit höherem Lebensalter stärkere interindividuelle Variation physiologischer Parameter angegeben. In den vorliegenden Daten konnte jedoch kein auffälliger Unterschied in der Höhe der Standardabweichungen bei jüngeren bzw. älteren Patienten gesehen werden.

Ein häufiges Problem retrospektiver Studien, die unzureichende Verfügbarkeit einzelner Daten (72), stellte sich hier nur bezüglich der Nierenfunktionsparameter. Zur Höhe des Kreatininwertes konnten bei zwei Patienten in den Unterlagen keine Angaben gefunden werden; die relativ aufwendige Untersuchung der Kreatinin-Clearance war bei 40 Patienten (51,3% des Gesamtkollektivs) nicht durchgeführt worden.

Die Validität der bei 38 Patienten ermittelten Einzelwerte der Clearance unterliegt folgender Einschränkung: Das Sammeln des Urins über 24 Stunden stellt eine Fehlerquelle bei dieser Untersuchung dar, da es relativ hohe Anforderungen stellt an Kooperationsbereitschaft, Geschicklichkeit und Gedächtnisfunktionen der im vorliegenden Fall affektiv erkrankten und teilweise recht alten Patienten.

Da nur 9 der untersuchten 78 Patienten Männer waren, gelten die vorliegenden Befunde vorwiegend für Frauen unter Lithiumtherapie.

Einige wenige Patienten ließen sich bezüglich diagnostischer Untergruppe bzw. Art der psychotropen Zusatzmedikation nicht genau "matchen". Die untersuchten pharmakokinetischen Parameter dürfte dies jedoch nur unbedeutend beeinflußt haben:

Zwar beschreiben einige Autoren (83, 66, 142, 4) eine Abhängigkeit der renalen Lithiumausscheidung von der Diagnose, doch konnten diese ersten Befunde laut Fyrö und Sedvall in allen folgenden Untersuchungen nicht bestätigt werden (61).

Der Einfluß psychotroper Zusatzmedikation auf die Höhe des

Lithiumplasmaspiegels, eine festgelegte Tagesdosis an Lithiumsalzen vorausgesetzt, ist umstritten. Haase erwähnt in einer Übersicht zu Arzneimittelinteraktionen für die Lithiumsalze lediglich pharmakodynamische Effekte bei zusätzlicher neuroleptischer Therapie (71). Greil und van Calcker führen an Faktoren, die eine Veränderung der Lithium-Clearance bewirken können, nur internistische Medikamente, keine Psychopharmaka an (70). Müller-Oerlinghausen dagegen beschreibt eine, wenn auch geringfügige, Erhöhung des Lithiumplasmaspiegels bei gleichzeitig reduzierter renaler Lithiumausscheidung unter einer zusätzlichen antidepressiven Therapie (110).

Die Berechnung des Pearson'schen Korrelationskoeffizienten des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter läßt sich aus statistisch-methodischen Gründen kritisieren, da es sich um Stichproben handelte, die neben anderen Faktoren bezüglich des Alters "gematcht" waren. Das signifikante Ergebnis der Korrelationsberechnung bestätigt lediglich, daß der Quotient Dosis/kg/Spiegel im höheren Lebensalter signifikant niedrigere Werte aufwies als bei jüngeren Patienten.

Zur Berechnung der Korrelationskoeffizienten der Kreatinin-Clearance zum Quotienten Dosis/kg/Spiegel bzw. zum Kreatinin im Serum ist zu sagen, daß die relativ große Streubreite der Clearancewerte (Mittelwert: 112,69 ml/min, Standardabweichung: 37,97 ml/min) nicht genügend durch eine entsprechend hohe Fallzahl ausgeglichen werden konnte (vergl. Bortz, 29).

In der vorliegenden Studie können die von Koller für Kontrollgruppen geforderten Bedingungen als erfüllt gesehen werden (zitiert nach Sachs, 130):

Strukturgleichheit der Gruppen aufgrund der "matched-pairs"-Technik, Beobachtungsgleichheit bezüglich des in einem einzigen Labor bestimmten Kreatinin- und Lithiumkonzentrationen und weitgehende Repräsentationsgleichheit, da nur stationäre Patienten der Universitäts-Nervenklinik München untersucht wurden. Die Forderung nach Beobachtungsgleichheit war bei der Dokumentation der unerwünschten Arzneimittelwirkungen jedoch nicht im strengen Sinne erfüllt, da die Einstufung eines Symptoms als "Nebenwirkung" von der Bewertung sowohl des einzelnen Patienten als auch des jeweils behandelnden Arztes abhängig war.

Die Aufteilung der Patientengruppen nach drei unterschiedlichen Prinzipien erhöht die Aussagekraft der vorliegenden Daten. Das Gleiche gilt für die anamnestische Absicherung der Diagnosen, da bei der Differenzierung affektiver Erkrankungen eine verlaufsorientierte Diagnostik gegenüber einer symptomorientierten als überlegen eingestuft wird (30).

Die Elimination einer Reihe interferierender Variablen stellt einen Vorteil dieser Untersuchung gegenüber anderen Studien dar, in denen diese Einflußgrößen nicht ausgeschlossen waren (2, 75, 170). Diese Elimination erfolgte durch bestimmte Auswahlkriterien, vor allem aber durch die "matched-pairs"-Technik.

4.2 DISKUSSION DER KRANKHEITSDATEN

4.2.1 Dauer der Erkrankung

Der statistische Vergleich der Krankheitsdaten mittels Varianzanalyse ergab bezüglich der Krankheitsdauer signifikante Unterschiede zwischen den drei "gematchten" Altersgruppen. Die mittlere Dauer der affektiven Erkrankung lag bei den älteren Patienten mit ca. 23 Jahren signifikant über den Werten der mittleren und jüngsten Gruppe mit ca. 12 bzw. 11 Jahren. Dies stimmt mit den Ergebnissen von Angst überein, der beschreibt, daß das Prädilektionsalter für die Erstmanifestation bei unipolaren und bipolaren Psychosen wie auch bei schizoaffectiven Erkrankungen vor dem 60. Lebensjahr liegt, mit einem Häufigkeitsgipfel bei bipolarem Verlauf im dritten, bei monopolem Verlauf im fünften Lebensjahrzehnt (14, 12).

4.2.2 Anzahl der Phasen

Die Häufigkeit manischer oder depressiver Phasen in der Anamnese zeigte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen. Der mittlere Wert von sechs bis sieben Phasen entspricht weitgehend den Befunden von Angst. Danach erleben unipolar Depressive im Mittel vier Phasen in 19 Jahren, bipolar Erkrankte neun Phasen in 26,4 Jahren und Patienten mit einer schizoaffectiven Psychose sieben Phasen in 27 Jahren (12).

4.2.3 Dauer der Lithiumtherapie

Die Dauer der gegenwärtigen Lithiumtherapie wies ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Der mittlere Wert von 14 bis 20 Monaten zeigt, daß die Mehrzahl der Patienten auf eine prophylaktische Lithiumtherapie eingestellt war.

4.2.4 Häufigkeit einzelner Diagnosen

Betrachtet man die Häufigkeit einzelner Diagnosen in den drei "gematchten" Altersgruppen, so fällt ein Überwiegen der jüngeren Patienten bei der Diagnose einer schizoaffektiven Psychose (ICD 9: 295.7) und umgekehrt der mittleren und älteren Patientengruppe bei der Diagnose einer Depression (ICD 9: 296.1 und 296.3) auf, während manische Phasen in allen drei Altersgruppen mit annähernd gleicher Frequenz dokumentiert wurden (vergl. Tabelle 2a und b, Abschn. 2.2.3, Seite 26/27). Parallelen zu diesem Verteilungsmuster zeigt die altersbezogen unterschiedliche Verordnungshäufigkeit einzelner Klassen psychotroper Zusatzmedikamente: Antidepressiva wurden vorwiegend bei über 45-jährigen, Tranquilizer vor allem bei über 65-jährigen und Neuroleptika überwiegend bei Patienten unter 45 Jahren verabreicht (vergl. Tabelle 3, Abschn. 2.2.3, Seite 28). Die vorliegenden Befunde sind in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Angst zu sehen, nach denen das Ersterkrankungsalter für unipolare Depressionen im Mittel bei 45,3 Jahren, für bipolare Psychosen bei 34,7 und für schizoaffektive Psychosen bei 31,8 Jahren liegt (12).

4.3 DISKUSSION DER ERGEBNISSE

4.3.1 Pharmakokinetische Parameter

Bei der Untersuchung pharmakokinetischer Parameter der Lithiumsalze in unterschiedlichen Altersgruppen zeigten sich keine signifikanten Gruppendifferenzen in der Höhe des Lithiumplasmaspiegels, während die tägliche Lithiumdosis bei den älteren Patienten signifikant niedrigere Werte aufwies als bei den jüngeren.

Die Beziehung von Lithiumdosis zu Lithiumplasmaspiegel ist nicht im strengen Sinne direkt proportional (5), da sich Lithiumionen in den verschiedenen Organsystemen des Körpers in unterschiedlicher Geschwindigkeit und unterschiedlicher Quantität verteilen (132, 67). Bei der vorliegenden Untersuchung, die unter steady-state-Bedingungen durchgeführt wurde, wurde jedoch nur ein relativ begrenzter Bereich an Lithiumplasmaspiegeln untersucht (0,20-1,02 mmol/l). Deshalb kann der Quotient der auf das Körpergewicht bezogenen täglichen Lithiumdosis zum Lithiumplasmaspiegel (Quotient Dosis/kg/Spiegel) vereinfacht als ein Maß derjenigen Dosis gesehen werden, die nötig ist, um einen bestimmten Plasmaspiegel zu erreichen bzw. aufrechtzuerhalten. Es wurde gefunden, daß diese "benötigte Dosis", d.h. der Quotient Dosis/kg/Spiegel, bei den älteren Patienten signifikant niedrigere Werte zeigte als bei den jüngeren.

Betrachtet man die Kurve des mittleren Quotienten Dosis/kg/Spiegel bei der Aufteilung in sechs Altersdekaden, so fällt ein

möglicher "Knick" in Höhe etwa des 50. Lebensjahres auf: in den ersten drei Dekaden liegen alle Werte über 0,52 l/kg, in den letzten drei alle unter 0,42 l/kg. Dieser "Einschnitt" konnte durch die Ergebnisse des t-Tests bestätigt werden, der für die Dichotomisierung der Patienten entlang des 50. Lebensjahres Gruppendifferenzen auf einem Signifikanzniveau von 0,1-Promille ergab.

In der Literatur lassen sich nur wenige Studien finden, in denen die Lithiumdosierung in ihrer Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten untersucht wurde.

1976 berichteten Albrecht und Müller-Oerlinghausen (2) im Zusammenhang mit einer 10-Jahres-Katamnese ambulanter Patienten über die Höhe der Lithiumdosierung und des Lithiumplasmaspiegels bei 12 Patienten unter 50 Jahren und 22 über 50 Jahren. Wie bei den hier vorgelegten Daten fanden sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich des mittleren Lithiumplasmaspiegels (0,745 bzw. 0,750 mmol/l), jedoch eine mit 0,341 mmol/kg signifikant niedrigere auf das Körpergewicht bezogene Lithiumdosis der älteren Patienten im Vergleich mit 0,493 mmol/kg bei den jüngeren ($p \leq 0,05$, ohne Angabe des statistischen Verfahrens). Die Autoren berechneten den Quotienten Lithiumplasmaspiegel zu Dosis pro kg Körpergewicht mit 2,304 kg/l für die Patienten über 50 Jahre und mit 1,618 kg/l für diejenigen unter 50 Jahren ($p \leq 0,01$, ohne Angabe des statistischen Verfahrens). Die Ermittlung des reziproken Wertes, d.h. des Quotienten Dosis/kg/Spiegel, ergab 0,434

l/kg für die älteren und 0,618 l/kg für die jüngeren Patienten. Dies entspricht weitgehend unseren Befunden mit einem Quotienten von 0,39 l/kg für die älteren und 0,57 l/kg für die unter 50-jährigen Patienten ($p \leq 0,0001$, Student's-t-Test).

Albrecht und Müller-Oerlinghausen berechneten einen Spearman's Rangkorrelationskoeffizienten der Dosis pro kg Körpergewicht zum Lebensalter der Patienten von $r = -0,49$ mit $p \leq 0,005$. Der in der vorliegenden Studie errechnete Pearson'sche Korrelationskoeffizient des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter betrug $-0,54$ mit $p < 0,001$.

1977 führten Hewick und Mitarbeiter (75) bei 82 ambulanten Patienten eine retrospektive Untersuchung zur Altersabhängigkeit der Lithiumdosierung durch. Bei einer Aufteilung in sechs Altersdekaden lagen die Mittelwerte der auf das Körpergewicht bezogenen Lithiumdosis bei den Patienten zwischen 70 und 79 Jahren wesentlich niedriger als bei denen zwischen 20 und 29 Jahren (0,28 mmol/kg versus 0,58 mmol/kg). Der mittlere Plasmaspiegel zeigte dagegen weniger große Differenzen (0,68 mmol/l versus 0,85 mmol/l). Der Quotient Dosis/kg/Spiegel wies wiederum in der achten Lebensdekade mit 0,44 l/kg einen deutlich niedrigeren Wert auf als in der dritten Lebensdekade mit 0,63 l/kg. Ein statistischer Vergleich dieser angeführten Werte wurde nicht vorgenommen. Ähnlich wie bei den zitierten Werten lag der mittlere Quotient Dosis/kg/Spiegel in der vorliegenden Untersuchung bei 0,36 l/kg in der achten Lebensdekade gegenüber 0,52 l/kg in der dritten (p

$\leq 0,0001$; Varianzanalyse).

Die Autoren berechneten die Mittelwerte des Quotienten Dosis/kg/Spiegel auch für zwei Altersgruppen: bei Patienten im Alter von 50 Jahren oder darüber betrug er 0,50 l/kg, bei Patienten unter 50 Jahren 0,65 l/kg ($p \leq 0,005$; Student's-t-Test). Ein Vergleich unserer Werte zeigte eine ähnliche Differenz der beiden Altersgruppen mit 0,39 l/kg bei den älteren, 0,57 l/kg bei den jüngeren Patienten ($p < 0,0001$; Student's-t-Test).

1978 veröffentlichten Vinar und Vinarova (170) eine Untersuchung an 32 Patienten, die auf Lithiumplasmaspiegel zwischen 0,8 und 1,2 mmol/l eingestellt waren. Die Autoren berechneten den Quotienten des Plasmaspiegels zu der Anzahl verabreichter Lithiumtabletten für fünf Altersdekaden zwischen 20 und 69 Jahren. Da weder die Werte dieser beiden der Berechnung zugrunde gelegten Parameter noch die des Körpergewichtes der Patienten angegeben sind, läßt sich dieser Quotient hier nicht als Quotient Dosis/kg/Spiegel, sondern nur reziprok als Quotient Tablettenanzahl/Lithiumplasmaspiegel wiedergeben. Er liegt für Patienten zwischen 60 und 69 Jahren bei 0,00385 und im Alter zwischen 20 und 29 Jahren bei 0,00556. Es wird deutlich, daß auch bei Vinar und Vinarova bei den älteren Patienten dieser Quotient deutlich niedriger liegt als bei den jüngeren. Eine statistische Auswertung dieser Differenz erfolgte nicht.

Die Autoren berechneten einen Pearson'schen Korrelationskoeffi-

zienten des von ihnen verwendeten Quotienten Lithiumplasmaspiegel/Tablettenanzahl zum Lebensalter der Patienten von 0,474 mit $p \leq 0,01$. In der vorliegenden Studie ergab sich ein r von -0.54 mit $p \leq 0,001$ für die Korrelation des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter.

1984 veröffentlichten Slater und Mitarbeiter (148) eine Untersuchung zum Einfluß des Lebensalters auf eine Therapie mit Lithiumsalzen an 66 ambulanten Patienten, von denen "etwa ein Sechstel" über 60 Jahre alt war. Angaben zur Spannweite der Altersverteilung fehlen, der Mittelwert lag bei 45,54 Jahren. Die Autoren führen die tägliche Lithiumdosis in mg an, ohne zu erwähnen, welches Lithiumsalz verabreicht wurde. Es ist daher nicht möglich, die zitierte mittlere Lithiumdosis von 1050 mg/die in die übliche Maßeinheit mmol/die Lithium umzurechnen. Eventuell wurden verschiedene Lithiumsalze gegeben, so daß der tatsächliche Gehalt an wirksamen Lithiumionen pro mg Salz bei einzelnen Patienten unterschiedlich war, ohne als solcher registriert zu werden. Dies schränkt die Aussagekraft der zitierten Studie ebenso ein wie die unzureichende statistische Überprüfung der relevanten Parameter.

Die Korrelation der Lithiumdosis zum Lithiumplasmaspiegel, der zwischen 0,67 und 0,78 mmol/l lag (Mittelwert: 0,73 mmol/l), zeigte einen Koeffizienten von $r = 0,45$ mit $p \leq 0,01$. Da der genannte Koeffizientenwert für die Beziehung Lithiumdosis zu Plasmaspiegel recht niedrig liegt, läßt dies an die Möglichkeit einer Fehldokumentation der verabreichten Lithiumdosen denken.

Mittelwerte pharmakokinetischer Parameter für verschiedene Altersgruppen wurden von Slater und Mitarbeitern nicht ermittelt, sondern lediglich der Pearson'sche Korrelationskoeffizient der Lithiumdosis zum Lebensalter: $r = -0,04$, nicht signifikant, und des Lithiumplasmaspiegels zum Lebensalter: $r = 0,18$, nicht signifikant. Die Autoren berechneten, trotz einer mäßigen Korrelation von Lithiumdosis zu Plasmaspiegel, die Lithiumplasmaspiegel, die sich bei einer in allen Fällen konstanten Dosierung ergeben hätten. Diese hypothetischen Werte korrelierten signifikant mit dem Lebensalter der Patienten: $r = 0,23$ mit $p < 0,05$. Slater und Mitarbeiter bewerten diese Korrelation jedoch als zu niedrig. Sie vertreten die Ansicht, die Höhe der Lithiumdosis, die zur Aufrechterhaltung eines bestimmten Plasmaspiegels nötig ist, sei daher vom Lebensalter des Patienten unabhängig.

Ebenfalls 1984 veröffentlichten Vestergaard und Schou (169) eine Studie zum Einfluß des Lebensalters auf die erforderliche Höhe der Lithiumdosierung. Bei 222 ambulanten Patienten im Alter zwischen 22 und 73 Jahren, die seit mindestens sechs Monaten auf eine prophylaktische Lithiumtherapie eingestellt waren, wurden bestimmt: die Höhe des Lithiumplasmaspiegels (Mittelwert: $0,69 \text{ mmol/l}$, Standardabweichung: $\pm 0,16 \text{ mmol/l}$), die tägliche Lithiumdosis (Mittelwert: $23,9 \text{ mmol}$, Standardabweichung: $\pm 7,6 \text{ mmol}$), die 24-Stunden-Lithiumausscheidung im Urin als Maß der Patienten-Compliance (Mittelwert: 92% der Lithiumdosis) und die Kreatinin-Clearance (30 bis 39 Jahre: im Mittel ca. 95 ml/min , 70 bis 79 Jahre: im Mittel ca. 60 ml/min). "Fast alle" Patienten

erhielten ein Retardpräparat in zweimal täglicher Dosis.

Die Autoren berechneten für sechs Altersdekaden die Mittelwerte des Quotienten Lithiumdosis zu Plasmaspiegel. Dieser Quotient zeigte eine hochsignifikante Korrelation zum Lebensalter von $r = -0,39$ mit $p \leq 0,001$. In der vorliegenden Studie ergab sich ein Pearson'scher Korrelationskoeffizient von $r = -0,54$ mit $p < 0,001$ für die Beziehung des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zum Lebensalter der Patienten.

Vestergaard und Schou stellten folgende Regressionsgleichung auf:

$$\text{Quotient Dosis/Spiegel} = 52,2 - 0,37 \cdot \text{Alter}$$

Dividiert man die Werte dieser Regressionsgleichung durch das mittlere Körpergewicht von 63,7 kg, das die Patienten der vorliegenden Studie aufwiesen, so ergibt sich:

$$\text{Quotient Dosis/kg/Spiegel} = 0,819 - 0,00581 \cdot \text{Alter}$$

Die Regressionsgleichung in der vorliegenden Untersuchung war mit dieser fast identisch. Sie lautete:

$$\text{Quotient Dosis/kg/Spiegel} = 0,767 - 0,00558 \cdot \text{Alter}$$

Die Lithiumdosis, die notwendig ist, um einen bestimmten Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten, war nach der Regressionsgleichung von Vestergaard und Schou bei den 65-jährigen Patienten um 34% niedriger als bei den 25-jährigen. In guter Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen lag in der vorliegenden Untersuchung der entsprechende Wert, der Quotient Dosis/kg/Spiegel, in der ältesten der drei Gruppen um 36% niedriger als in der jüngsten. Der von

uns beschriebene "Knick" dieses Parameters in Höhe etwa des 50. Lebensjahres wurde auch in der Studie von Vestergaard und Schou gesehen.

Da die dänische Untersuchung an ambulanten Patienten vorgenommen wurde, mußte die Compliance junger und alter Patienten verglichen werden. Es fand sich eine durchschnittliche Lithiumausscheidung im Urin von 92% der Tagesdosis in allen Altersgruppen und damit eine gute Compliance, die keine Abhängigkeit vom Lebensalter der Patienten zeigte.

Im Gegensatz zu allen bis dahin veröffentlichten Studien bezüglich der Altersabhängigkeit der Lithiumdosierung untersuchten Vestergaard und Schou auch die glomeruläre Filtrationsrate der betroffenen Patienten. Die jüngeren Altersdekaden zeigten Mittelwerte von ca. 95 ml/min, die beiden ältesten von ca. 68 und 60 ml/min. Entsprechende Werte in der vorliegenden Untersuchung betrugen im Mittel 135,6 ml/min, 82,5 und 96,3 ml/min. Zu der Abnahme der Kreatinin-Clearance mit ansteigendem Lebensalter stellten die Autoren erneut eine Regressionsgleichung auf:

$$\text{Kreatinin-Clearance} = 120 - 0,82 \cdot \text{Alter}.$$

Um den möglichen Einfluß der Dauer einer prophylaktischen Lithiumbehandlung auf die Höhe der Kreatinin-Clearance zu untersuchen, führten die Autoren in einer multiplen Regressionsanalyse (mit dem Quotienten Dosis/Spiegel als abhängiger Variablen und dem Lebensalter als Prädiktor) die Dauer der Lithiumtherapie als

zweiten Prädiktor ein. Dies erhöhte die Vorhersagegenauigkeit nicht und zeigte, daß die Dauer der Lithiumbehandlung keinen Einfluß auf die glomeruläre Funktionslage hat. In der vorgelegten Studie bestanden bezüglich der Behandlungsdauer keine signifikanten Differenzen zwischen den Altersgruppen.

Weiter berechneten die Autoren den Quotienten "Dosis/Spiegel/Kreatinin-Clearance" für sechs Altersdekaden. Diese Werte blieben über die Altersgruppen weitgehend konstant und zeigten keine signifikante Korrelation zum Lebensalter: $r = -0,06$ mit $p \leq 0,1$. Daraus schließen Vestergaard und Schou, daß die altersabhängige Abnahme der Lithiumdosis, die zur Aufrechterhaltung eines bestimmten Plasmaspiegels nötig ist, durch die aufgezeigte Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) im höheren Alter vollständig erklärbar sei und, über die parallele Abnahme der Lithium-Clearance, allein auf diese zurückgeführt werden könne.

Die an einer hohen Fallzahl durchgeführte Studie von Vestergaard und Schou ist unter den bislang veröffentlichten Untersuchungen zur Altersabhängigkeit der Lithiumdosierung die einzige, bei der der Einfluß der im Alter abnehmenden glomerulären Filtration überprüft wurde. Vestergaard und Schou berücksichtigten jedoch nicht, daß sowohl Geschlecht als auch Körpergewicht und Lebensalter das apparente Verteilungsvolumen von Lithiumionen und damit auch die Höhe des Lithiumplasmaspiegels und der Lithium-Clearance beeinflussen. Sicherlich ist es richtig, daß der überwiegende Einfluß auf die altersabhängige Verminderung der erforderlichen

Höhe der Lithiumdosierung einer nachlassenden glomerulären Filtrationsfunktion anzulasten ist. Die zitierten Berechnungen schließen jedoch einen, wenn auch deutlich geringeren, Einfluß des veränderten apparenten Verteilungsvolumens von Lithium nicht aus.

Zum Einfluß des Lebensalters auf die erforderliche Höhe einer Lithiumdosierung liegen bislang die fünf im vorhergehenden referierten Studien vor (2, 75, 170, 148, 169). Es läßt sich an ihnen kritisieren, daß bei Albrecht und Müller-Oerlinghausen (2) der älteste Patient nur 68 Jahre, bei Vinar und Vinarova (170) nur 63 Jahre alt war. Slater und Mitarbeiter (148) untersuchten nur wenige Patienten über 60 Jahre und machten keine genauen Angaben zur Altersverteilung. Einnahmefehler, Fehler bei der Probengewinnung (z.B. Mißachtung des 12-Stunden-Intervalls) oder eine ungenügende Compliance der in allen Fällen ambulanten Patienten konnten lediglich von Vestergaard und Schou (169) ausgeschlossen werden. Den Einfluß des Körpergewichts auf die Höhe des Lithiumspiegels eliminierten rechnerisch nur Albrecht und Müller-Oerlinghausen (2) und Hewick und Mitarbeiter (75), in den beiden anderen Untersuchungen wurde dieser Faktor bei der Berechnung des betreffenden Quotienten nicht beachtet. Einfluß des Geschlechts der Patienten war in keiner der Studien berücksichtigt, auch bezüglich des Lithiumpräparates, der genauen Diagnose oder der psychotropen Zusatzmedikation waren keine "matched pairs" gebildet worden.

Der Einfluß der Nierenfunktion auf die beschriebenen altersabhängigen Gruppendifferenzen kann nur in der Arbeit von Vestergaard und Schou (169) abgeschätzt werden. In den anderen Untersuchungen fehlen entsprechende Angaben zu den Nierenfunktionsparametern. In der vorliegenden Studie wurde die Höhe des Kreatinins im Serum bei 97% der Patienten, die Höhe der Kreatinin-Clearance bei 49% angegeben.

In vier der referierten fünf Untersuchungen wurde in Übereinstimmung mit den hier vorgelegten Ergebnissen ein deutlich niedriger Wert des Quotienten Dosis/kg/Spiegel (bzw. eines entsprechenden Quotienten) für die älteren Patienten im Vergleich zu den jüngeren gefunden (2, 75, 170, 169). Soweit dies berechnet worden war, korrelierten die Werte dieser Quotienten signifikant mit dem Lebensalter der Patienten.

4.3.2 Parameter der Nierenfunktion

Die Untersuchung der Kreatininwerte im Serum bei 76 Patienten erbrachte keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei "gematchten" Altersgruppen bzw. den sechs Altersdekaden. Bei letzteren fiel ein möglicher "Knick" in Höhe etwa des 50. Lebensjahres auf: während in den ersten drei Dekaden alle Mittelwerte unter 0,89 mg/100ml lagen, überstiegen sie in den letzten drei

jeweils 0,94 mg/100ml. Diese Zäsur konnte durch die Anwendung des Student's-t-Testes bei zwei Gruppen unter und über 50 Jahre bestätigt werden: die Differenz der mittleren Kreatininwerte von 0,87 bzw. 0,95 mg/100ml war auf dem 1%-Niveau signifikant (vergl. Tabellen 8, 12 und 15, Seite 47, 61 und 67). Trotz eingeschränkter Validität zeigten die Daten der Kreatinin-Clearance bei der Aufteilung in drei Altersgruppen signifikante Mittelwertsdifferenzen. Das Gleiche galt für die zwei Gruppen unter und über 50 Jahre mit 131,7 bzw. 100,2 ml/min mittlere Kreatinin-Clearance (vergl. Tabelle 8, Abschn. 3.1.3, Seite 47 und Tabelle 15, Abschn. 3.3.2, Seite 67). Auf die statistische Evaluierung der Clearance-Mittelwerte bei den sechs Altersdekaden wurde wegen sehr unterschiedlicher Stichprobenumfänge bei vergleichsweise geringer Fallzahl verzichtet.

Betrachtet man die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance in den sechs Dekaden, so scheint ein "Knick" diesmal nicht das 50., sondern das 60. Lebensjahr zu betreffen: in den ersten vier Dekaden lagen die Werte über 124 ml/min, in den letzten beiden unter 96 ml/min (vergl. Tabelle 12, Abschn. 3.2.2, Seite 61). In der siebten Lebensdekade blieb die Kreatinin-Clearance noch unter dem Wert der Patienten in der achten Altersdekade. Dies kann zum einen mit der sehr geringen Fallzahl von nur drei Clearance-Bestimmungen bei Patienten über 70 Jahren erklärt werden, zum anderen könnte es auch als ein Hinweis auf die Theorie der Selektion von "survivors" gesehen werden.

Die Korrelationskoeffizienten des Kreatinins zur Kreatinin-Clearance bzw. des Quotienten Dosis/kg/Spiegel zu den beiden Nierenfunktionsparametern erreichten keine statistische Signifikanz. Folgende Ursachen könnten diesen Ergebnissen zugrundeliegen, die den physiologischen Gegebenheiten nur wenig entsprechen: Zum einen ist die Höhe des endogenen Kreatinins im Serum nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch von der Muskelmasse des Patienten abhängig. Zum anderen ist die Aussagekraft der Clearance-Daten durch die Möglichkeit methodischer Fehler eingeschränkt, z.B. durch unvollständiges Sammeln des Urins. Der Quotient Dosis/kg/Spiegel schließlich ist nicht nur von der Nierenfunktion, sondern auch vom apparenten Verteilungsvolumen der Lithiumionen abhängig.

Eine mit fortgeschrittenem Lebensalter signifikant niedrigere Kreatinin-Clearance und ein entsprechend erhöhter Kreatininwert im Serum wurden in guter Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen in zahlreichen epidemiologischen oder experimentellen Studien beschrieben.

Davies und Shock (47) untersuchten im Jahre 1950 in einer sehr sorgfältigen Studie an 70 nierengesunden Probanden die Werte der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Abhängigkeit vom Lebensalter. In der Gruppe der 20- bis 29-Jährigen lag dieser Wert im Mittel bei $122,8 (+/- 16,4) \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Körperoberfläche, bei den 70- bis 79-jährigen Probanden betrug er $89,0 (+/- 19,87) \text{ ml/min/1,73 m}^2$ Körperoberfläche. Dieser Unterschied ist auf dem

5%-Niveau signifikant. In der hier vorliegenden Untersuchung fanden sich ähnliche Ergebnisse: die Kreatinin-Clearance lag in der dritten Lebensdekade bei 135,63 ml/min, in der achten bei 96,27 ml/min (vergl. Tabelle 12, Abschn. 3.2.2, Seite 61).

Molholm und Mitarbeiter (108) berichteten über 42 Patienten, bei denen die Mittelwerte der Kreatinin-Clearance der unter 50-jährigen Frauen mit 93,2 ml/min signifikant höher lagen als die der über 70-jährigen Frauen mit 40,3 ml/min ($p = 0,01$). Bei den Männern zeigte sich unter 30 Jahren ein Mittelwert von 112,0 ml/min gegenüber 61,4 ml/min bei über 65-Jährigen ($p = 0,01$). Die dazugehörigen Werte des Kreatinins im Serum jedoch wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die altersbezogene Untersuchung der Kreatinin-Clearance an 149 Probanden durch Siersbaek-Nielsen und Mitarbeiter (146) bzw. an 13 Probanden durch Triggs und Mitarbeiter (162) zeigte ähnliche Befunde.

Die Vorteile einer Längsschnittstudie bietet die Untersuchung von Rowe und Mitarbeitern (129), die über einen Zeitraum von 10 Jahren bei 548 gesunden Probanden alle zwei Jahre die Werte des Kreatinins und der Kreatinin-Clearance überprüften. Im Alter von 25 bis 34 Jahren lag die mittlere Kreatinin-Clearance bei 140,4 ml/min, zwischen 55 und 64 Jahren bei 121,8 ml/min, zwischen 75 und 84 bei 97,0 ml/min. Diese Längsschnittdaten ergeben eine Regression der Clearance mit dem Lebensalter, die eine Steigung von $-0,76$ bis $-0,84$ ml/min/ $1,73 \text{ m}^2$ /Jahr und einen Achsenschnitt von 164,3 bis 169,7 ml/min aufweist.

4.3.3 Mögliche Ursachen der beobachteten Gruppenunterschiede

Veränderungen der Pharmakokinetik von Lithiumsalzen, wie sie in der vorliegenden Studie beobachtet wurden, können auf Bedingungen zurückgeführt werden, die sich (mit fließenden Übergängen) in pathologische, iatrogene und altersabhängig-physiologische Ursachen aufteilen lassen.

Ein Einfluß des Geschlechts, des Körpergewichts, des Lithiumpräparates (59, 6), der Diagnose (21, 4) und der psychotropen Zusatzmedikation (110, 67) auf die untersuchten Parameter konnte in der vorliegenden Untersuchung mit Hilfe der "matched-pairs"-Technik ausgeschlossen werden. Die Auswahl stationärer Patienten ermöglichte den Ausschluß einer ungenügenden Patienten-Compliance bzw. von Fehlern bei der Medikamenteneinnahme oder bei der Gewinnung der Blutproben im vorgeschriebenen Zeitintervall. Bei nicht eingehaltenem 12-Stunden-Abstand nach letzter Medikamentengabe ergeben sich für eine Lithiumbestimmung im Plasma falsche Referenzwerte (8, 135). Einnahmefehler sind gerade bei älteren Patienten aufgrund nachlassender Sinnes- und Gedächtnisfunktionen häufig (27). Ouslander beobachtete Einnahmefehler bei 59% von 178 älteren Ambulanz-Patienten (114). Die Compliance schließlich wird von Prien bei 25 bis 60% der ambulanten Patienten als mangelhaft eingeschätzt (117), während Vestergaard und Schou eine altersunabhängig gute Compliance fanden mit einer mittleren Lithiumausscheidung im Urin von 92% (169). Zur Überprüfung der

Compliance empfiehlt Amdisen die Messung der täglichen Lithiumausscheidung im Urin, die der täglichen Lithiumdosis annähernd entspreche oder, bei Lithiumpräparaten mit gesichert retardierter Freisetzung, eine Kontrolle des Lithiumplasmaspiegels zwei Stunden nach Einnahme im Vergleich zum 12-Stunden-Wert (9).

Das Vorliegen eines steady-state-Niveaus des Lithiumplasmaspiegels war bei allen hier untersuchten Patienten gesichert, da sie für mindestens zehn Tage eine Therapie mit Lithiumsalzen erhalten hatten. Nach Amdisen wird eine steady-state-Plasmakonzentration von Lithium eine Woche nach Beginn der Behandlung erreicht (7).

- Pathologische Ursachen

Einem Anstieg des Lithiumplasmaspiegels, oder entsprechend: dem Erreichen eines bestimmten Plasmaspiegels mit einer niedrigeren Dosis als gewöhnlich, können Erkrankungen zugrundeliegen, die mit einer Verminderung der Lithium-Clearance einhergehen (70). An erster Stelle sind diejenigen Nierenerkrankungen zu nennen, die zu einer Herabsetzung der glomerulären Filtration führen (60, 101). Des weiteren starkes Schwitzen, z.B. aufgrund fieberhafter Erkrankungen, hohe gastrointestinale Flüssigkeitsverluste, Dursten und alle anderen Konstellationen, die über eine Dehydration die glomeruläre Filtrationsrate senken. Verschiebungen der Elektrolytbalance mit einer Verminderung der Natriumkonzentration im Serum führen ebenfalls zu einer Erhöhung des Lithiumplas-

maspiegels, da die tubuläre Rückresorptionsrate der Lithiumionen umso mehr ansteigt, je weniger Natriumionen "angeboten" werden (168). Nicht selten kommt es aufgrund der affektiven Erkrankung, besonders bei schweren Depressionen, zur Nahrungsverweigerung und damit zu einem Flüssigkeits- und Kochsalzdefizit, das den Lithiumspiegel stark - bis in den toxischen Bereich - ansteigen läßt.

Bei den hier untersuchten 78 Patienten war keine dieser pathologischen Veränderungen dokumentiert worden. An somatischen Befunden wurden kardiovaskuläre Erkrankungen, Adipositas, Struma diffusa und je ein Fall von Arthrosis deformans, Neurodermitis und Spätdyskinesie gesehen.

Die beiden höchsten Kreatininwerte des Gesamtkollektivs betrugen 1,37 und 1,38 mg/100ml, ein einziger Wert der Kreatinin-Clearance lag unter 60 ml/min. Die Lithiumplasmaspiegel dieser drei Patienten im Alter von 57, 65 und 70 Jahren lagen zwischen 0,54 und 0,75 mmol/l.

- Iatrogene Ursachen

Der Einfluß von zusätzlich zur Lithiumtherapie verordneten Psychopharmaka auf die Höhe des Lithiumplasmaspiegels ist umstritten. Die Lithiumintoxikation wird zu den iatrogenen Ursachen einer veränderten Pharmakokinetik gerechnet, obwohl sie meist

durch Diätfehler, Nierenerkrankungen, Dehydratation oder in suicidalen Absicht zustandekommt. Unter einer Lithiumintoxikation wird eine Verminderung der Lithium-Clearance gesehen (125), die bei Absetzen der Lithiummedikation den Plasmaspiegel langsamer absinken läßt als erwartet (55). Es ist anzunehmen, daß Lithiumintoxikationen heutzutage jedoch aufgrund der Einstellung auf niedrigere Plasmaspiegel und der genaueren Überwachung dieser Werte seltener geworden sind. Dies spiegelt sich beispielsweise in der Vierjahresstatistik einer toxikologischen Abteilung wider, in der diese Fälle nur 0,9 Promille der stationären Behandlungen und 0,7 Promille der telefonischen Beratungen ausmachten (67).

Bei zusätzlich zur Lithiumtherapie verordneten internistischen Medikamenten sind Schleifendiuretika ohne, Thiaziddiuretika jedoch von erheblichem Einfluß auf die Höhe des Lithiumplasmaspiegels (158, 76). Letztere vermindern die Lithium-Clearance nach Befunden von Petersen und Mitarbeitern bis zu 24% (115), nach Himmelhoch und Mitarbeitern dosisabhängig um 40, 58 bzw. 68% (79). Bei einer durch Lithium verursachten Polyurie mit sehr hohen Flüssigkeitsverlusten werden Thiaziddiuretika als symptomatische Therapie eingesetzt (17) und zeigen dabei auch eine Anhebung des Lithiumplasmaspiegels (102). Eine Verminderung der Lithium-Clearance kann auch durch Spironolactone bewirkt werden (70).

Von den hier untersuchten Patienten hatte ein einziger ein diuretisches Kombinationspräparat erhalten (Hydrochlorothiazid mit

Amilorid), das jedoch vor Beginn der Lithiumtherapie abgesetzt wurde.

Weniger gesichert ist der Einfluß auf die Höhe des Lithiumplasmaspiegels bei alpha-Methyl-Dopa (36, 27), Antibiotika (84) oder nicht-steroidalen Antiphlogistika (18, 104). Bei letzteren wurde über eine 23%ige Reduktion der Lithium-Clearance berichtet (124). Keiner der hier untersuchten Patienten hatte eines dieser Medikamente erhalten.

Eine natriumarme Diät schließlich führt aus den oben angegebenen Gründen ebenfalls zu einer deutlichen Erhöhung des Lithiumplasmaspiegels (133). Dies konnte in der vorliegenden Untersuchung stationärer Patienten ausgeschlossen werden.

- Altersabhängig-physiologische Ursachen

Die mittlere Steady-state-Plasma-Konzentration eines Medikamentes im Fließgleichgewicht (=steady state) läßt sich mit folgender Formel beschreiben:

$$C_{av}^{ss} = 1,44 \cdot \frac{fD \cdot t_{1/2 \beta}}{V_d \cdot \tau}$$

(162, 58).

Dabei ist:

C_{av}^{ss} = die mittlere Plasmakonzentration im Fließgleichgewicht

(C = concentration, av = average, ss = steady state)

fD = der resorbierte Anteil einer verabreichten Dosis D,

$t_{1/2\beta}$ = die terminale Eliminationshalbwertszeit

V_d = das scheinbare (apparente) Verteilungsvolumen

τ = das Dosierungsintervall (96)

Die Gleichung zeigt, daß ein Anstieg des Plasmaspiegels C_{av}^{ss}

bedingt sein kann durch:

- 1.) eine Zunahme von fD ,
- 2.) eine Zunahme von $t_{1/2\beta}$,
- 3.) eine Abnahme von V_d ,
- 4.) eine Abnahme von τ .

Einem Anstieg des Plasmaspiegels bei konstanter Dosis entspricht, hält man wie bei der Lithiumtherapie den Plasmaspiegel konstant, eine Abnahme der Dosis, die zur Wahrung der Steady-state-Plasmakonzentration notwendig ist. Diese Dosis wird in der vorliegenden Studie, auf das Körpergewicht bezogen, als Quotient Dosis/kg/Spiegel ausgedrückt. Die Punkte 1.) bis 4.) beschreiben somit die möglichen Einflußgrößen, die nicht nur einen Anstieg des Plasmaspiegels, sondern entsprechend auch die gefundene Abnahme des Quotienten Dosis/kg/Spiegel im höheren Lebensalter bewirken können.

Da entsprechend einer internationalen Konvention bei der Bestimmung des Lithiumspiegels im Plasma ein 12-Stunden-Intervall genau eingehalten werden muß, entfällt die Möglichkeit eines verlän-

gerten Dosierungsintervalls (Punkt 4).

Zu 1.): Resorption der Lithiumsalze in Abhängigkeit vom Lebensalter

Die Ausscheidung von Lithium mit den Faeces beträgt nach Hullin und Mitarbeitern im Mittel 0,5% der eingenommenen Dosis (83). Die enterale Resorption von Lithium liegt danach in einer Größenordnung von etwa 99%.

Nach Amdisen und Schou gilt dies für Patienten unter 20 Jahren ebenso wie für Patienten über 65 Jahre (10). Bei 13 von Tyrer und Mitarbeitern untersuchten Patienten resorbierten diejenigen im Alter von 60 Jahren oder darüber im Mittel nur 93,6% der oralen Lithiumdosis, während die Patienten unter 60 Jahren eine mittlere Resorption von 95,8% zeigten (163).

Die Möglichkeit einer im Alter gesteigerten Resorption von Lithium, die einen Anstieg des Lithiumplasmaspiegels bzw. eine Abnahme des Quotienten Dosis/kg/Spiegel bewirken könnte, ist anhand der referierten Befunde auszuschließen.

Zu 2.): Eliminationshalbwertszeit der Lithiumsalze in Abhängigkeit vom Lebensalter

Da Lithium nur zu minimalen Anteilen über Schweiß, Faeces und Speichel ausgeschieden (61) und nicht im Organismus metabolisiert

wird (67), ist die Halbwertszeit der zu über 98% renal eliminierten Lithiumsalze unmittelbar von der Nierenfunktion abhängig (82). Das nicht proteingebundene Lithiumion (130) wird unverändert glomerulär filtriert und zu etwa 80% tubulär resorbiert (93).

Da nach Thomsen und Schou (158) die Lithium-Clearance weder durch Wasserbelastung verändert wird noch von der Höhe des Lithiumplasmaspiegels (bei Werten bis zu 2,0 mmol/l) abhängig ist, ist ein aktiver und bei therapeutischen Plasmaspiegeln nicht gesättigter tubulärer Transportmechanismus für die Reabsorption von Lithium anzunehmen. Über eine altersabhängig-physiologische Veränderung der tubulären Funktion ist nichts bekannt.

Als altersabhängig-physiologischer Einfluß auf die Halbwertszeit der Lithiumsalze ist damit allein eine Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) in Erwägung zu ziehen. Über die Bestimmung der Kreatinin-Clearance ist eine zuverlässige Einschätzung der GFR möglich. Entsprechend wird in der vorliegenden Studie ein altersbedingtes Absinken der GFR durch die signifikant niedrigere Kreatinin-Clearance der älteren Patienten bestätigt. Eine damit einhergehende Zunahme der Halbwertszeit von Lithium muß angenommen werden.

Thomsen berichtet über die Parallelität zwischen einer Abnahme der GFR und einer Abnahme der Lithium-Clearance (157). Dies entspricht einer Zunahme der Eliminationshalbwertszeit, die zur Clearance umgekehrt proportional ist. Aus anderen Untersuchungen

werden folgende Werte von $t_{1/2\beta}$ von Lithium ersichtlich: 22,5 bzw. 26,8 Stunden (159), 22 $\pm$ 8 Stunden (96), 22,2 bzw. 22,6 Stunden (101), 13,5 bis 33,2 Stunden (112) und 8 bis 20 Stunden (7).

Eine direkte Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ lassen die Daten der vorliegenden retrospektiven Studie nicht zu.

Zu 3.): Apparentes Verteilungsvolumen der Lithiumsalze in Abhängigkeit vom Lebensalter

Da es sich bei V_d um eine fiktive Größe handelt (99), wird von dem apparenten oder scheinbaren Verteilungsvolumen eines Pharmakon gesprochen.

Das apparente Verteilungsvolumen des wasserlöslichen Lithium entspräche der Menge des Gesamtkörperwassers (GKW) (132), wenn Lithium nicht zugleich eine Anreicherung in bestimmten Geweben erfahren würde (Übersichten bei Anderson und Prockop, 11, und bei Amdisen, 7). Dadurch nimmt V_d von Lithium einen Wert an, der über dem des Gesamtkörperwassers liegt (101, 159).

Die Menge des GKW zeigt eine Reduktion im höheren Lebensalter, die auf den Verlust fettfreier Körpermasse (Muskulatur) und deren Ersatz durch wasserarmes Fettgewebe zurückzuführen ist (138, 54, 113). Dies erklärt die Abnahme des Verteilungsvolumens hydrophiler Substanzen (beispielsweise von Aethanol) im Alter (167). Da trotz oben beschriebener Konzentrationsgradienten eine enge Be-

ziehung zwischen V_d von Lithium und der Menge des GWK besteht, ist eine altersbedingte Abnahme des scheinbaren Verteilungsvolumens von Lithium, parallel zur Reduktion des Gesamtkörperwassers, anzunehmen.

In der Literatur finden sich folgende Angaben zu V_d von Lithium: Klotz gibt einen nicht altersbezogenen Wert von 0,79 (+/- 0,34) l/kg an (96), Amdisen 50 bis 90% des Körpergewichtes (7), Thornhill bei einem Zwei-Kompartiment-Modell (58) für V_d zentral 51% des Körpergewichtes, für V_d peripher 72% (159) und Nielsen-Kudsk und Amdisen 0,8292 l/kg (112). Lehmann und Merten fanden bei zehn Probanden im Alter von 23 bis 28 Jahren ein V_d von 120,45% (+/- 14,9) des Körpergewichtes, bei sechs Patienten zwischen 52 und 65 Jahren von 92,65% (+/- 18,2) des Körpergewichtes (101).

Eine Bestimmung des apparenten Verteilungsvolumens der Lithiumsalze in Abhängigkeit vom Lebensalter war bei der vorliegenden retrospektiven Studie ebenso wenig möglich wie die Untersuchung, in welchem Umfang die Abnahme der erforderlichen Lithiumdosis im höheren Lebensalter auf eine verlängerte Halbwertszeit (Punkt 2) bzw. auf eine Abnahme des apparenten Verteilungsvolumens von Lithium (Punkt 3) zurückzuführen ist.

Beide Werte, V_d und $t_{1/2\beta}$, gehen in den gebräuchlicheren Wert der Clearance eines Pharmakon ein. Es gilt:

$$\text{Clearance} = 0,693 \cdot \frac{V_d}{t_{1/2\beta}}$$

(65).

An vielen Studien, in denen die Lithium-Clearance untersucht wurde, läßt sich kritisieren, daß eine unzulängliche Untersuchungsmethode gewählt wurde oder Angaben zur Höhe von V_d und $t_{1/2\beta}$ fehlen (46).

Während der Zeitdauer einer Clearance-Bestimmung sollte der Plasmaspiegel der untersuchten Substanz sich auf einem konstanten Steady-state-Niveau befinden (101). Dies ist der Fall bei endogenem Kreatinin, das in ungefähr gleichbleibender Menge als Stoffwechselprodukt anfällt, oder bei Inulin- bzw. PAH-Infusionen. In vielen Studien zur Lithium-Clearance aber wurde entweder eine Einmaldosis Lithium verabreicht (7), so daß keine Steady-state-Bedingungen vorhanden waren, oder die Urinproben wurden über 12 bzw. 24 Stunden gesammelt (140, 60, 51, 100) - mit entsprechend großen Schwankungen des Lithiumplasmaspiegels während dieser Zeitspanne. Deshalb fordern Crooks und Mitarbeiter die Infusion des Pharmakon bei Clearance-Bestimmungen zur Konstanthaltung des Plasmaspiegels (46), während Lehmann und Merten die Untersuchungszeit auf eine Stunde eingrenzten, in der vier Blutproben und der Urin via Blasenkatheter gewonnen wurden (101). Thomsen schließlich gibt eine Formel an, mit der der exponentielle Abfall des Lithiumplasmaspiegels während der Clearance-Untersuchung rechnerisch ausgeglichen werden kann (157).

Folgende Clearance-Werte der Lithiumsalze werden berichtet: 9

bis 33 ml/min (140), 25 (+/- 8) ml/min (96), 26 bis 30 ml/min (51), 20 bis 27 ml/min (124), 27,6 ml/kg/h (112), 10 bis 40 ml/min (7), 19 bis 25 ml/min (158), 18 bis 20 ml/min (100).

Bei der Untersuchung einer Abhängigkeit der Lithium-Clearance vom Lebensalter der Patienten fanden Fyrö und Mitarbeiter Werte von 10 bis 37 ml/min, die nicht mit dem Alter korreliert waren (60), während Lehmann und Merten eine mittlere Lithium-Clearance von 41,5 ml/min bei fünf jungen und von 16,8 ml/min bei fünf älteren Probanden fanden (101). Berücksichtigt man den in oben zitierter Formel rechnerisch dargelegten Zusammenhang zwischen Clearance, Verteilungsvolumen und Halbwertszeit, so erscheint an den Ergebnissen der letzteren Studie erstaunlich, daß bei einem signifikanten Unterschied in der Clearance nur ein nicht signifikanter Unterschied im apparenten Verteilungsvolumen von Lithium und keinerlei Unterschied in der Eliminationshalbwertszeit bei diesen zwei Altersgruppen gefunden wurde.

4.3.4 Pharmakodynamik

Da der Wirkungsmechanismus von Lithium bis heute nicht bekannt ist, kann die Pharmakodynamik der Lithiumsalze nur mittelbar anhand der "response"-Raten oder anhand der "Nebenwirkungs"-Raten diskutiert werden.

Zur Abhängigkeit der "response" vom Lebensalter finden sich in der Literatur wenige und z.T. widersprüchliche Befunde: Van der Velde berichtete bei akut manischen Patienten über eine Besserung bei 33% der über 60-Jährigen im Vergleich zu 90% der unter 40-Jährigen (166). Bei der prophylaktischen Lithiumtherapie bipolarer Patienten konnten Himmelhoch und Mitarbeiter (78) und Prien und Mitarbeiter (120) keine Korrelation des Therapieerfolgs zum Lebensalter feststellen. Abon-Salch und Coppen fanden bei 42 unipolar und fünf bipolar erkrankten über 60-jährigen Patienten ein besseres Ansprechen auf eine prophylaktische Lithiumtherapie als bei 101 Patienten unter 60 Jahren (1).

In der vorliegenden Studie wurden Erfolgs-("response")Raten nicht ermittelt. Die Untersuchung unerwünschter Arzneimittelwirkungen, bei denen eine Verursachung durch die verabreichten Lithiumsalze zu diskutieren war, ergab eine Inzidenzrate von 24 % des Gesamtkollektivs.

Bei den drei "gematchten" Altersgruppen wiesen die ältesten Patienten mit 35 % die meisten Fälle unerwünschter Wirkungen auf gegenüber 23 % bzw. 15 % in der jüngsten bzw. mittleren Patientengruppe. Bei den zwei Altersgruppen traten "Nebenwirkungen" bei 29 % der über 50-Jährigen gegenüber 19 % der Patienten unter 50 Jahren auf. Bei der Aufteilung in sechs Dekaden zeigte die Gruppe der 61- bis 70-Jährigen mit 40% betroffenen Patienten eine auffallend hohe "Nebenwirkungs"-Rate im Vergleich zu 11 % in der

achten Lebensdekade oder 9 % in der vierten (vergl. Tabelle 13, Abschn. 3.2.3, Seite 63). Hierbei ist jedoch die geringe Fallzahl der über 70-jährigen Patienten zu berücksichtigen. Die höhere Inzidenz unerwünschter Wirkungen ist aus der Multimorbidität älterer Patienten verständlich, die sich auch in den weit häufigeren internistischen Verordnungen widerspiegelt (vergl. Tabelle 5, Abschn. 2.2.3, Seite 31).

Bezüglich der "Nebenwirkungen" veröffentlichten Hewick und Mitarbeiter eine Rate bei Patienten unter 50 Jahren von 42%, bei über 50-jährigen von 46% (75). Roose und Mitarbeiter beschreiben Lithiumintoxikationen bei 12,9% der über 60-Jährigen gegenüber 1,2% der Patienten unter 60 Jahren (127), Dunner und Mitarbeiter berichten, daß über 50% lithiumintoxizierter Patienten im Alter von 60 Jahren oder darüber waren (52). Jellinger erwähnt in einer Übersicht eine bis zu sechsfach höhere Inzidenz an "Nebenwirkungen" bei alten Menschen (85).

In der vorliegenden Untersuchung fällt auf, daß die höhere Rate unerwünschter Wirkungen bei den älteren Patienten vor allem dem Symptom "Tremor" anzulasten war (vergl. Tabelle 9, Abschn. 3.1.4, Seite 49). Von den fünf Patienten über 65 Jahre, die einen feinschlägigen Tremor zeigten, waren drei zusätzlich mit Antidepressiva und einer mit neuroleptischer Zusatzmedikation behandelt worden. Eine Übertragung auf eine Lithium-Monotherapie ist deshalb hier ebensowenig möglich wie bei den anderen unerwünschten Wirkungen, da nur 12 % des Gesamtkollektivs eine aus-

schließliche Lithiummedikation erhielten.

Bezüglich dieser Symptomatik berichten Schou und Mitarbeiter über einen Rückgang der "Nebenwirkungsrate" von 53% nach einer Woche der Lithiumtherapie gegenüber 4% nach ein- bis zweijähriger Behandlung (136). Nach Müller-Oerlinghausen beträgt bei einer Lithium-Monotherapie der Anteil der weiblichen Patienten mit Tremor nach einem Jahr 33,3%, nach drei Jahren 6,2%, bei den Männern nach einem Jahr 18,7% gegenüber 0% nach drei Jahren. Wurde die Lithiumtherapie dagegen mit anderen Psychopharmaka kombiniert, litten nach einem Jahr 37,9% und nach drei Jahren 36,2% der Frauen unter Tremor, bei den Männern waren dies nach einem Jahr 20,5% und nach drei Jahren 21,6% (109).

Umfassende Übersichten zu den unerwünschten Wirkungen einer Lithiumtherapie finden sich bei Greil (67), Reisberg und Gershon (125) und Johnson (86).

Folgende Bedingungen könnten einer altersabhängigen Veränderung der Pharmakodynamik von Lithium zugrundeliegen:

- Pathologische Ursachen

Als mögliche Ursache einer erhöhten Inzidenz unerwünschter Wirkungen von Lithium werden vorbestehende neurologische Beeinträchtigungen angesehen. Himmelhoch und Mitarbeiter berichten in einer retrospektiven Studie an 81 Patienten, daß der neurologi-

sche Befund sich in einer Diskriminanz-Analyse als der wichtigste Prädiktor für die Entwicklung neurotoxischer Nebenwirkungen von Lithium zeigte (78).

Bei den hier untersuchten Patienten wiesen zwei von ihnen ein Anfallsleiden in der Anamnese auf: bei einer 29-jährigen Patientin, die auf Primidon eingestellt war, kam es unter der Therapie mit Lithium zu einer Zunahme steiler Wellen im EEG. Die andere, 57-jährige, auf Clonazepam eingestellte Patientin zeigte keine "Nebenwirkungen" während des Beobachtungszeitraums.

- Iatrogene Ursachen

Als iatrogene Verursachung unerwünschter Medikamentenwirkungen sind in erster Linie Arzneimittelinteraktionen zu diskutieren. In der vorliegenden Studie hatten alle 19 von "Nebenwirkungen" betroffenen Patientinnen zusätzliche Psychopharmaka verordnet bekommen, eine von ihnen erhielt Primidon wegen bekannter Anfallsanamnese. Im Gesamtkollektiv waren 88,5% der Patienten mit einer zusätzlichen psychotropen Medikation behandelt worden.

In der Untersuchung von Hewick und Mitarbeitern hatten 40% der ambulanten Patienten Lithium als Monotherapie erhalten, 40% ein zusätzliches Psychopharmakon, 12% zwei und 8% drei weitere Psychopharmaka (75). In einer katamnestischen Studie von Müller-Oerlinghausen an 79 ambulanten Lithiumpatienten waren über 50% im Laufe von drei Jahren zusätzlich mit anderen Psychopharmaka behandelt worden, an einem Stichtag betraf dies 18% der Patienten. Die allein auf Lithium eingestellten Patienten zeigten dabei im dritten Behandlungsjahr mit 6,2 bzw 0% deutlich weniger "Nebenwirkungen" als kombiniert therapierte Patienten mit 36,2 bzw 21,6% (109). Nach Nedopil und Rütger erhielten von 43 stationären Lithiumpatienten mit einer schizoaffektiven Psychose nur einer eine Monotherapie, 42 zusätzlich Neuroleptika (111). Über die Häufigkeit einzelner Psychopharmakakombinationen bei Patienten verschiedener Altersgruppen berichten Fracchia und Mitarbeiter (57).

Die Auswirkungen der Kombination einer Lithiumtherapie mit Neuroleptika auf die Art und Inzidenz beobachteter "Nebenwirkungen" wurden über Jahre intensiv diskutiert (126, 40, 16, 149, 19, 32, 92, 89, 97, 39, 123, 28, 150, 147, 105). Spring und Frankel erwähnen bei der Schilderung eines eigenen Kasus 19 in der Literatur beschriebene Fälle schwerer neurotoxischer "Nebenwirkungen" unter der Kombination von Neuroleptika mit Lithium (150). Diese Kombinationstherapie wird jedoch außerordentlich oft eingesetzt, so daß die angegebene Fallzahl einer sehr geringen Inzidenz entspricht. Baastrop und Mitarbeiter (19) fanden bei der retrospektiven Untersuchung von 425 kombiniert behandelten Patienten keinen einzigen Fall wie die von Cohen und Cohen (40) beschriebenen. Bis heute ist die Frage einer toxischen Interaktion zwischen Lithium und Neuroleptika nicht eindeutig geklärt.

- Altersabhängig-physiologische Ursachen

Physiologische Ursachen einer veränderten Pharmakodynamik von Lithium im höheren Lebensalter sind nur schwer gegen pathologische abzugrenzen.

Bei den physiologischen Veränderungen im Alter, die eine Auswirkung auf die Pharmakodynamik von Lithium haben könnten, wird ein Ersatz zentraler Neurone durch Glia diskutiert (23, 26), ebenso eine veränderte Anzahl (128) oder auch Sensibilität (77) von Rezeptoren. Dabei könnte die Ebene des "Second messenger" ebenso betroffen sein wie die der zellulären Antwort (114).

Zur Pharmakodynamik von Lithium wären weitere Studien notwendig über die Beziehung zwischen "response"- bzw. "Nebenwirkungs"-Raten und Lebensalter der Patienten. Im Bereich der Pharmakokinetik fehlt es an Untersuchungen, die mit einer zuverlässigen Methode die Lithium-Clearance mit gleichzeitiger Bestimmung von apparentem Verteilungsvolumen und Eliminationshalbwertszeit für verschiedene Altersgruppen überprüfen.

4.4 KONSEQUENZEN FÜR DIE PRAXIS

Bei der Einstellung älterer Menschen auf eine prophylaktische oder therapeutische Lithiummedikation ist eine veränderte Pharmakodynamik (z.B. Zunahme der "Nebenwirkungen") ebenso zu beachten wie eine veränderte Pharmakokinetik (z.B. durch Nierenerkrankungen, Fehlernährung, Abnahme des apparenten Verteilungsvolumens oder Zunahme der Halbwertszeit von Lithium). Wenn nicht eine entsprechend niedrigere Tagesdosis an Lithium gewählt wird, kann es zu einer Erhöhung des Lithiumplasmaspiegels kommen.

Van Praag schlägt für ältere Patienten eine Tagesdosis von 16 bis maximal 24 mmol Lithium vor (165). Nach Prien und Mitarbeitern (119) ist bei der Akutbehandlung der Manie ein Lithiumplasma-spiegel von 0,9 bis 1,4 mmol/l zu empfehlen, für die rezidivprophylaktische Therapie affektiver Psychosen nach Jefferson und Mitarbeitern (84) ein Spiegel zwischen 0,6 und 1,0 mmol/l. Nach Hullin (81) ist in der Rezidivverhütung sogar ein Spiegel von 0,4 mmol/l wirksam.

Nach den hier vorliegenden Ergebnissen erreichen Patienten im Alter von 65 Jahren und darüber (unter der Annahme einer direkt proportionalen Beziehung) einen Lithiumplasmaspiegel von 0,4, 0,6 oder 0,9 mmol/l mit jeweils 9,3, 13,9 oder 20,8 mmol Lithium am Tage. 13,9 mmol entsprächen dabei ungefähr 2 Tabletten Lithium-Duriles^R oder 1 Tablette Quilonum retard^R.

4.5 ZUSAMMENFASSUNG DER DISKUSSION

Zunächst wurde die Methode der hier vorgelegten Untersuchung sowie die bei 78 Patienten erhobenen Krankheitsdaten diskutiert. Für die pharmakokinetischen Parameter wurde gezeigt, daß die signifikant niedrigeren Werte des Quotienten Dosis/kg/Spiegel bei den älteren Patienten vor allem auf altersbedingt-physiologische Veränderungen zurückzuführen sind. Zum einen ist eine verminderte glomeruläre Filtrationsrate, die sich in der ebenfalls signifikant niedrigeren Kreatinin-Clearance der älteren Patienten widerspiegelte, für eine verlängerte Halbwertszeit von Lithium verantwortlich zu machen. Zum anderen muß eine Abnahme des scheinbaren Verteilungsvolumens von Lithium im höheren Lebensalter angenommen werden.

Nach einer Diskussion möglicher Ursachen der höheren Inzidenz unerwünschter Arzneimittelwirkungen bei älteren Patienten unter einer Lithiumtherapie wurden Empfehlungen zum Vorgehen in der Praxis gegeben.

5. ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Studie wurde der Einfluß des Lebensalters auf die Pharmakokinetik der Lithiumsalze untersucht.

Es wurden retrospektiv drei Gruppen zu je 26 Lithiumpatienten gebildet: im Alter unter 45 Jahren, zwischen 46 und 64 Jahren und über 65 Jahre. Um eine mögliche Beeinflussung der Pharmakokinetik durch Körpergewicht, Geschlecht, Lithiumpräparat, Diagnose oder psychotrope Zusatzmedikation zu eliminieren, waren die Gruppen bezüglich dieser Faktoren als "matched-pairs" zusammengestellt.

Trotz eines in allen Altersgruppen annähernd gleichen mittleren Lithiumplasmaspiegels von etwa 0,65 mmol/l zeigte die mittlere tägliche Lithiumdosis, die zur Aufrechterhaltung dieser "steady-state"-Konzentration benötigt wurde, signifikante Unterschiede zwischen den drei Patientengruppen: 21,9 mmol in der jüngsten, 17,4 mmol in der mittleren und 16,2 mmol in der ältesten Gruppe. Der Quotient der mittleren Dosis pro kg Körpergewicht zum mittleren Lithiumplasmaspiegel, der Quotient Dosis/kg/Spiegel, lag in der jüngsten Gruppe im Mittel bei 0,58 l/kg, in der mittleren bei 0,46 l/kg und in der ältesten bei 0,37 l/kg ($p < 0,0001$, Varianzanalyse).

Bei den Nierenfunktionsparametern wiesen die Mittelwerte des Kreatinins im Serum keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Altersgruppen auf. Die bei 38 Patienten untersuchte Kreati-

nin-Clearance dagegen zeigte für die ältesten Patienten mit 86,3 ml/min signifikant niedrigere Mittelwerte als bei denen mittleren Alters mit 131,6 ml/min oder den jüngsten mit 123,2 ml/min ($p \leq 0,05$; Varianzanalyse).

Von "Nebenwirkungen" der Lithiumtherapie waren 24 % oder 19 der insgesamt 78 Patienten betroffen: sechs aus der jüngsten, vier aus der mittleren und neun aus der ältesten der drei Gruppen. Die Unterschiede zwischen den Altersgruppen waren statistisch nicht signifikant (Chi^2 -Test).

Bei einer Aufteilung der 78 Patienten in sechs Altersdekaden lag der Quotient Dosis/kg/Spiegel im Alter von 21 bis 30 Jahren im Mittel bei 0,52 l/kg, während er zwischen 61 und 70 Jahren 0,38 l/kg und in der achten Lebensdekade 0,36 l/kg betrug ($p \leq 0,0001$; Varianzanalyse). Die Kreatinin-Clearance der Patienten zwischen 21 und 30 Jahren betrug im Mittel 135,63 ml/min., in der siebten Lebensdekade 82,51 und in der achten 96,27 ml/min.

Die Kurve der Mittelwerte des Quotienten Dosis/kg/Spiegel für die sechs Altersdekaden wies einen möglichen "Knick" in Höhe etwa des 50. Lebensjahres auf. Dies wurde über eine Dichotomisierung des Kollektivs in 36 Patienten im Alter von 50 Jahren oder jünger gegenüber 42 Patienten über 50 Jahre mittels eines Student's-t-Testes bestätigt: der Quotient Dosis/kg/Spiegel lag bei den unter 50-Jährigen mit 0,57 l/kg hochsignifikant über dem Wert der älteren Patienten mit 0,39 l/kg ($p \leq 0,0001$; Student's-t-Test).

Bei den Nierenfunktionsparametern zeigte sowohl die Kreatinin-Clearance als auch die Höhe des Kreatinins im Serum signifikante Unterschiede zwischen den beiden Altersgruppen ($p = 0,01$; Student's-t-Test; für beide Parameter).

Zwischen den Einzelwerten des Quotienten Dosis/kg/Spiegel und jeweiligem Lebensalter bestand ein linearer Zusammenhang, den folgende Regressionsgleichung wiedergibt:

$$\text{Quotient Dosis/kg/Spiegel} = 0,767 - 0,00558 \cdot \text{Alter}$$

In dieser Studie konnte gezeigt werden, daß ältere Patienten im Vergleich zu jüngeren signifikant geringere Lithiumdosen benötigen, um einen bestimmten Plasmaspiegel aufrechtzuerhalten. Dies stimmt überein mit den Ergebnissen von vier der fünf Untersuchungen, die zu dieser Fragestellung bislang veröffentlicht wurden, stand aber zu einer von ihnen teilweise in Gegensatz.

Als Ursachen der Abnahme des Quotienten Dosis/kg/Spiegel im höheren Lebensalter kommen eine Zunahme der Eliminationshalbwertszeit $t_{1/2\beta}$ und/oder eine Abnahme des scheinbaren Verteilungsvolumens V_d in Betracht. Für ersteres ist die vielfach gesicherte Reduktion der glomerulären Filtrationsrate im Alter verantwortlich zu machen, die sich in dieser Studie in einer signifikant niedrigeren Kreatinin-Clearance im höheren Alter widerspiegelte. Die altersabhängige Abnahme des Gesamtkörperwassers führt zu einer Verringerung des scheinbaren Verteilungsvolumens hydrophiler

Substanzen und damit des Wertes Lithiumdosis/kg/Spiegel.

Im vorliegenden Krankengut ließ sich bei Patienten über 65 Jahre ein Lithiumspiegel von 0,6 mmol/l bereits mit durchschnittlich 13,9 mmol Lithium täglich aufrechterhalten. Für die Praxis bedeutet dies, daß ältere Menschen einen therapeutischen Lithiumplasma Spiegel mit deutlich niedrigeren Dosen erreichen als jüngere Patienten.

6. ANHANG

6.1 ROHWERTTABELLEN

In den folgenden Tabellen Ia-Idd wurde eine Gegenüberstellung von persönlichen Daten, Krankheitsdaten, pharmakokinetischen Parametern und Parametern der Nierenfunktion der "gematchten" Probanden vorgenommen (1-9: Indexphase 1980, 10-12: 1981, 13-18: 1982, 19-26: 1983). Zur besseren Lesbarkeit wurden die Werte der Parameter "Dosis/kg" und "Dosis/kg/Spiegel" mit 10 multipliziert wiedergegeben.

In den Tabellen IIa-IIdd wurde eine Gegenüberstellung von psychotroper und sonstiger Zusatzmedikation, körperlichen Erkrankungen und "Nebenwirkungen" bei den "gematchten" Probanden vorgenommen (1-9: Indexphase 1980, 10-12: 1981, 13-18: 1982, 19-26: 1983). Die Zahlenangaben bei der Medikation verstehen sich als Tagesdosis in mg.

TABELLE 1A: INDEXPHASE 1980

"GEMATCHTE" PROBANDEN

	<u>1</u>			<u>2</u>			<u>3</u>			<u>4</u>		
INITIALEN	PN	AS	GL	LK	HZ	BC	AM	IB	ST	BR	KL	HM
GESCHLECHT	M	M	M	W	W	W	W	W	W	W	W	W
ALTER (J)	71	50	33	65	51	39	68	56	39	75	51	29
GEWICHT (KG)	58	55	58	57	54	62	63	64	63	56	60	56
DIAGNOSE (ICD 9)	296.1	296.0	296.0	296.1	296.3	296.2	296.1	296.1	295.7	296.1	295.7	296.1
ERKRANKUNGSDAUER (Mon)	144	132	144	120	84	228	18	156	228	120	132	96
PHASENZAHL	5	8	2	5	6	10	5	6	6	8	5	5
DAUER/L1. (Mon)	24	1	1	12	1	156	1	120	60	1	60	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0.85	0.5	0.45	0.68	0.4	0.77	0.41	0.99	0.59	0.85	0.69	0.35
DOSIS (MMOL)	24.4	18.3	24.4	12.0	12.0	24.0	12.2	12.2	18.3	12.2	18.3	12.2
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10) . . .	4.21	3.33	4.21	2.11	2.22	3.87	1.94	1.91	2.90	2.18	3.05	2.18
DOSIS/SPIEGEL (L)	28.71	36.60	54.22	17.65	30.00	31.17	29.76	12.32	31.02	14.35	26.52	34.86
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10) .	4.95	6.65	9.35	3.10	5.56	5.03	4.72	1.93	4.92	2.56	4.42	6.22
KREATININ (MG%)	1.0	0.95	0.95	0.95	0.63	0.85	0.83	1.18	1.03	0.76	0.86	0.74
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN) .	0	0	0	0	143.0	0	80.5	0	0	114.0	0	198.2

TABELLE IIa: INDEXPHASE 1980

	INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
1	PN	AMITRIPTYLIN 125	-	-	SENNOSIDE 0,3%, 3 EL	NEURODER- MITIS	-
	AS	-	-	-	-	-	-
	GL	-	PERAZIN 100	-	-	-	-
2	LK	DIBENZEPIN 360 TRANLYCYPROMIN 15 (+ TFP) AMITRIPTYLIN 25	-	DIAZEPAM 6	DIHYDROER- GOTAMIN 5	EXTRA- SYSTOLIE	FINGERTREMOR STRUMA NODOSA
	HZ	LUDOMIL 100	THIORIDAZIN 200	-	-	-	-
	BC	-	PERAZIN 275	FLURAZEPAM 30	-	-	DIARRHOE, METEORISMUS
3	AM	MIANSERIN 90	-	-	-	HYPOTONIE	TREMOR
	IB	AMITRIPTYLIN 150 NOMIFENSIN 200	-	-	LEVO- THYROXIN 300	PRIMÄRE HYPO- THYREOSE	-
	ST	DIBENZEPIN 360	-	-	-	-	-
4	BR	DIBENZEPIN 360	-	CHLORAL- HYDRAT 500	METHYL- DIGOXIN 0,2	STRUMA DIFFUSA I	TREMOR
	KL	MIANSERIN 60	-	-	-	-	TREMOR
	HM	-	-	-	PRIMIDON 500	ANFALLS- LEIDEN	ZUNAHME STEILER WELLEN IM EEG

TABELLE IAA: INDEXPHASE 1980

	"GEMATCHTE" PROBANDEN											
	<u>5</u>			<u>6</u>			<u>7</u>			<u>8</u>		
INITIALEN	DJ	SK	CH	ER	TF	MT	MK	RM	GS	AV	CG	UM
GESCHLECHT	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
ALTER (J)	79	46	24	69	56	25	70	57	40	72	45	36
GEWICHT (KG)	58	61	59	57	57	58	49	54	50	62	59	64
DIAGNOSE (ICD 9)	296.2	296.1	295.7	296.3	296.0	296.3	296.3	296.2	296.1	296.3	296.1	296.2
ERKRANKUNGSDAUER (MON)	708	96	48	408	48	24	180	168	180	192	60	240
PHASENZAHL	8	7	3	5	4	2	4	18	4	10	3	6
DAUER/L1. (MON)	5	2	3	1	1	1	1	1	2	84	2	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0.57	0.7	0.5	0.84	0.47	0.7	0.75	0.5	0.58	0.7	0.5	0.73
DOSIS (MMOL)	16.2	24.4	18.3	12.2	6.1	30.5	18.3	12.2	12.2	12.0	18.0	30.0
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10)	2.79	4.00	3.10	2.14	1.07	5.26	3.73	2.26	2.44	1.94	3.05	4.69
DOSIS/SPIEGEL (L)	28.42	34.86	36.6	14.52	12.98	43.57	24.40	24.40	21.03	17.14	36.00	41.10
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10)	4.9	5.71	6.20	2.55	2.28	7.51	4.98	4.52	4.21	2.76	6.10	6.42
KREATININ (MG%)	0.89	0	0.83	0.99	0.85	0.77	0.97	0.93	0.94	1.21	0.76	0.73
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN)	83.0	0	103.0	0	74.2	0	47.1	0	0	0	0	115.0

TABELLE IIaA: INDEXPHASE 1980

	INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
5	DJ	-	HALOPERIDOL 10	-	-	-	SINUSTACHY- KARDIE
	SK	-	-	-	-	-	-
	CH	-	HALOPERIDOL 8	-	-	-	-
6	ER	TRANLYCYPRO- MIN 10 (+TFP) MIANSERIN 30 AMITRIPTYLIN 75	-	FLURAZEPAM 30	DIHYDRO- ERGOTAMIN 5 B-ACETYL- DIGOXIN 0.2	-	-
	TF	TRANLYCYPRO- MIN 20 (+TFP)	-	-	-	-	-
	MT	-	CLOZAPIN 100	FLURAZEPAM 30	PROPANOLOL 30	-	GEWICHTSZUNAHME TREMOR LEUKOZYTÖSE
7	MK	-	LAEVONE- PROMAZIN 75	-	B-AZETYL- DIGOXIN 0.2 AMILORID 10 HYDROCHLORO- THIAZID 100	-	UNTERSCHENKEL- ÖDEME
	RM	-	LAEVONE- PROMAZIN 75	-	CLONAZEPAM 6	ANFALLS- LEIDEN STRUMA DIFFUSA I	-
	GS	-	THIORIDAZIN 120	-	LEVOTHYRO- XIN 50 LIOthyro- NIN 10	STRUMA DIFFUSA I	-
8	AV	AMITRIPTYLIN 55	HALOPERIDOL 1	FLURAZEPAM 30	METHYLDI- GOXIN 0.2 BENCYCLAN- HYDROGEN- FUMARAT 300	ANGINA PEKTORIS	-
	CG	DIBENZEPIN 600 IMIPRAMIN 75	THIORIDAZIN 100	-	-	-	HAARAUSFALL
	UM	-	THIORIDAZIN 300	-	-	-	-

TABELLE IAAA/IB: INDEXPHASE 1980/1981

"GEMATCHTE" PROBANDEN

	<u>9</u>			<u>10</u>			<u>11</u>			<u>12</u>		
INITIALEN	DA	HE	RT	GS	LS	TO	LL	LK	UM	MM	SS	HH
GESCHLECHT	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
ALTER (J)	65	59	30	80	55	44	65	61	37	68	46	41
GEWICHT (KG)	85	86	85	58	58	58	65	65	65	70	71	68
DIAGNOSE (ICD 9)	296.1	296.1	295.7	296.1	296.1	296.1	296.2	296.1	296.2	296.3	295.6	295.7
ERKRANKUNGSDAUER (Mon)	60	168	156	396	276	228	48	132	240	240	240	156
PHASENZAHL	4	14	8	12	2	4	4	6	5	5	6	18
DAUER/LI. (Mon)	1	1	1	132	2	1	1	2	96	3	24	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0.71	0.39	0.7	0.6	0.5	0.29	0.93	0.58	0.73	0.63	0.68	0.2
DOSIS (MMOL)	18.3	12.2	24.4	12.0	12.0	12.0	24.0	12.0	30.0	12.0	18.0	12.0
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10)	2.15	1.42	2.87	2.07	2.07	2.07	3.69	1.85	4.62	1.71	2.54	1.76
DOSIS/SPIEGEL (L)	25.77	31.28	34.86	20.0	24.0	41.38	25.81	20.69	41.1	19.05	26.47	60.0
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10)	3.03	3.64	4.10	3.45	4.14	7.13	3.97	3.18	6.32	2.72	3.73	8.82
KREATININ (MG%)	0.97	0.91	0.88	0.96	0.96	0.77	0.88	1.02	0.73	0.9	0.84	1.05
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN)	113.5	154.0	0	0	0	0	0	0	115.0	0	0	108.9

TABELLE 11AAA/11B: INDEXPHASE 1980/1981

	INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
<u>9</u>	DA	AMITRIPTYLIN 125	-	CHLORALHYDRAT 500	-	ADIPOSITAS	-
	HE	AMITRIPTYLIN 75	-	CHLORALHYDRAT 500	-	ADIPOSITAS	-
	RT	-	PERAZIN 400 FLUSPIRILENE 4 ML/WOCHE	-	-	ADIPOSITAS	-
<u>10</u>	GS	TRANLYCYPRO- MIN 20 (+TFP)	-	FLURAZEPAM 15	DIGOXIN 0,37	ARTHROSIS DEFORMANS	-
	LS	DIBENZEPIN 480 AMITRIPTYLIN 75	-	FLURAZEPAM 30 DIAZEPAM 6 CHLORALHYDRAT 1000	DIHYDROER- GOTAMIN 3	-	SCHWIMDEL, SCHWACHE, GANG- UNSICHERHEIT
	TO	CLOMIPRAMIN 150	-	CHLORALHYDRAT 1000	-	-	-
<u>11</u>	LL	NOMIFENSIN 200 L-TRYPTOPHAN 1500	THIORIDAZIN 135	-	-	-	STRUMA DIFFUSA
	LK	TRANLYCYPROMIN 10 (+TFP)	-	FLURAZEPAM 30	DIHYDROER- GOTAMIN 3 FLUDROCOR- TISON 0,2 DIGOXIN 0,25	ADIPOSITAS	-
	UM	-	THIORIDAZIN 300	-	-	-	-
<u>12</u>	MM	TRANLYCYPROMIN 10 (+TFP) NOMIFENSIN 150 AMITRIPTYLIN 50	-	FLURAZEPAM 15	PIRACETAM 2400	STRUMA DIFFUSA	-
	SS	AMITRIPTYLIN 75 TRANLYCYPROMIN 10 (+TFP)	-	LORAZEPAM 2,5	-	-	-
	HH	-	HALOPERIDOL 2	-	-	-	-

TABELLE 1c: INDEXPHASE 1982

	"GEMATCHTE" PROBANDEN											
	13			14			15			16		
INITIALEN	GK	MS	BH	IL	AG	JF	JR	IS	JV	OD	AS	HK
GESCHLECHT	W	W	W	W	W	W	W	W	W	M	M	M
ALTER (J)	70	46	28	65	53	26	69	56	39	65	45	35
GEWICHT (KG)	65	65	65	68	68	67	57	54	57	80	80	80
DIAGNOSE (ICD 9)	296,0	295,7	295,7	296,1	296,1	295,7	296,2	296,1	295,7	296,3	295,7	296,2
ERKRANKUNGSDAUER (Mon)	516	264	168	360	168	72	420	24	108	132	240	192
PHASENZAHL	16	11	4	5	5	10	12	2	4	2	7	12
DAUER/LI. (Mon)	1	24	1	1	1	1	120	1	1	1	96	216
SPIEGEL (MMOL/L)	0,93	0,6	0,65	0,53	0,65	0,88	0,8	0,51	0,6	0,54	0,76	0,73
DOSIS (MMOL)	24,4	24,4	18,3	18,3	18,3	30,5	18,3	18,3	24,4	24,4	30,5	36,6
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10)	3,75	3,75	2,82	2,69	2,69	4,55	3,21	3,39	4,28	3,05	3,81	4,58
DOSIS/SPIEGEL (L)	26,24	40,67	28,15	34,53	28,15	34,66	22,88	35,88	40,67	45,19	40,13	50,14
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10)	4,04	6,26	4,33	5,08	4,14	5,17	4,01	6,64	7,13	5,65	5,02	6,27
KREATININ (MG%)	0,79	0,72	0,95	0,93	0,92	1,02	0,96	0,78	0,96	1,37	1,21	0,88
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN)	63,1	77,2	83,3	94,3	110,0	0	88,0	152,0	0	0	0	0

TABELLE 11c: INDEXPHASE 1982

INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
<u>13</u>	GK	-	PERAZIN 50	-	-	-
	MS	-	CLOZAPIN 125	-	-	-
	BH	CLOMIPRAMIN 150	PERAZIN 300	-	-	-
<u>14</u>	IL	DIBENZEPIN 320	-	FLURAZEPAM 30	ISOSORBID DINITRAT 12,5	ÖDEME BEI HERZINSUF- FIZIENZ
	AG	AMITRIPTYLIN 150	-	-	-	-
	JF	-	PERAZIN 500	-	LEVOTHY- ROXIN 0,1	STRUMA DIFFUSA II
<u>15</u>	JR	-	FLUSPIRI- LENE 2 ML/WOCHE	CHLORAL- HYDRAT 500	ISOSORBID- DINITRAT 10	RSB IM EKG
	IS	-	-	-	OESTROGENE 0,3	-
	JV	-	PERAZIN 500	DIAZEPAM 6	-	-
<u>16</u>	OD	AMITRIPTYLIN 125 TRANLYCYPROMIN 5 (+TFP)	-	NITRAZEPAM 7,5	DIHYDROER- GOTAMIN 2 PROPANOLOL 30	SINUSTACHY- KARDIE
	AS	-	HALOPERIDOL 2	DIAZEPAM 10	-	-
	HK	-	-	-	-	SPÄTDYS- KINESIE

TABELLE ICC/ID: INDEXPHASE 1982/1983

	"GEMATCHTE" PROBANDEN											
	17			18			19			20		
INITIALEN	LG	HS	RP	EH	HO	US	VR	WK	WJ	JR	LW	GP
GESCHLECHT	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
ALTER (J)	69	58	31	75	49	44	67	48	45	67	48	34
GEWICHT (KG)	56	54	55	70	70	70	65	69	69	64	62	59
DIAGNOSE (ICD 9)	296.5	296.1	295.7	296.2	296.1	295.7	296.3	296.2	295.7	296.3	296.1	296.3
ERKRANKUNGSDAUER (Mon)	408	276	24	600	60	264	240	36	120	312	60	156
PHASENZAHL	5	14	2	20	4	13	7	3	4	4	3	10
DAUER/LI. (Mon)	2	1	1	2	2	24	48	1	24	1	1	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0.7	0.94	0.71	0.53	0.49	0.6	1.06	0.55	0.7	0.64	0.59	0.55
DOSIS (MMOL)	5.4	24.4	24.4	12.2	12.2	24.4	18.3	18.3	24.4	12.2	18.3	18.3
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10) . . .	0.96	4.52	4.44	1.74	1.74	3.49	2.82	2.65	3.54	1.91	2.95	3.10
DOSIS/SPIEGEL (L)	7.71	25.96	34.37	23.02	24.90	40.67	17.26	33.27	34.86	19.06	31.02	33.27
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10) .	1.38	4.81	6.25	3.28	3.55	5.81	2.66	4.82	5.05	2.98	5.00	5.64
KREATININ (MG%)	0.95	0.95	0.89	1.1	0.69	0.68	1.0	0.69	1.07	1.26	0.83	0.87
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN) .	0	0	0	0	111.0	0	0	153.5	0	72.9	124.3	142.0

TABELLE IIc/IId: INDEXPHASE 1982/1983

INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
LG	DIBENZEPIN 240	PERAZIN 100	-	DIHYDROER- GOTAMIN D-AZETYLDI- GOXIN 0.3	VARIKOSIS	-
<u>17</u>	HS	AMITRIPTYLIN 75	TIAPRIDEX 400	-	DIGOXIN 0.12	MITRAL- STENOSE II RSB IM EKG
	RP	-	HALOPERIDOL 5	-	BIPERIDEN 2	-
	EH	-	-	-	DIGOXIN 0.5 LEVOTHY- ROXIN 200 LIOTHYRO- NIN 40	HERZINSUF- FIZIENZ, KARDIAL BED. ÖDEME
<u>18</u>	HO	CLOMIPRAMIN 75 TRANLYCYPROMIN 10 (+TFP)	-	-	-	-
	US	-	CLOZAPIN 100	-	-	-
	VR	AMITRIPTYLIN 125	-	-	DIHYDROERGO- CRISTINME- THANSULFONAT 2	-
<u>19</u>	WK	-	-	-	-	-
	WJ	-	-	-	PREDNISON 5	POLYDIPSIE, POLYURIE, DIARRHOE
	JR	AMITRIPTYLIN 75	-	-	EISEN-II- SULFAT 200	STRUMA DIFFUSA
<u>20</u>	LW	DIBENZEPIN 240	PERAZIN 175	-	-	SINUSTACHY- KARDIE
	GP	AMITRIPTYLIN 150	-	-	-	-

TABELLE 1DD: INDEXPHASE 1983

	"GEMATCHTE" PROBANDEN											
	21			22			23			24		
INITIALEN	GS	EK	EK	LE	EG	UB	AJ	ER	VF	GK	FZ	ET
GESCHLECHT	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W	W
ALTER (J)	68	55	45	69	63	23	71	56	23	79	63	41
GEWICHT (KG)	65	63	64	66	65	63	75	76	75	64	63	63
DIAGNOSE (ICD 9)	296.1	296.1	296.1	296.1	296.1	296.1	296.1	296.3	296.3	296.3	296.1	296.3
ERKRANKUNGSDAUER (Mon)	96	180	96	120	276	30	240	180	24	360	96	36
PHASENZAHl	3	5	7	5	10	2	4	4	3	13	6	2
DAUER/LI. (Mon)	1	1	1	1	2	4	1	1	1	1	1	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0.64	0.72	0.76	0.52	0.73	0.55	0.65	0.65	1.02	0.68	0.64	0.61
DOSIS (MMOL)	15.2	21.6	15.2	18.3	18.3	18.3	18.3	18.3	18.3	12.2	18.3	24.4
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10) . . .	2.49	3.43	2.53	2.77	2.82	2.90	2.44	2.41	2.44	1.91	2.90	3.87
DOSIS/SPIEGEL (L)	25.31	30.00	21.32	35.19	25.07	33.27	28.15	28.15	17.94	17.94	28.59	40.00
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10) .	3.89	4.76	3.33	5.33	3.86	5.28	3.75	3.70	2.39	2.80	4.54	6.35
KREATININ (MG%)	0.79	0.93	0.88	0.75	1.05	0.9	0.81	0.97	0.86	0.95	0.88	0
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN) .	119.6	89.0	192.5	96.0	0	0	102.8	189.0	158.0	72.0	71.0	0

TABELLE IIdd: INDEXPHASE 1983

INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA NEUROLEPTIKA TRANQUILIZER			SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"	
21	GS	AMITRIPTYLIN 25	-	-	B-ACETYL-DIGOXIN 0.1	-	TREMOR POLYDIPSIE
	EK	AMITRIPTYLIN 150	-	-	-	-	-
	EK	AMITRIPTYLIN 75 NOMIFENSIN 100 TRANLYCYPROMIN 20 (+TFP)	-	-	PROPANOLOL 40	-	TREMOR
22	LE	CLOMIPRAMIN 100	-	CHLORAL-HYDRAT 100	METHYL-DIGOXIN 0.3	HYPERTONUS	VERWIRRTHEIT (V.A. BEG. DELIR)
	EG	CLOMIPRAMIN 150 AMITRIPTYLIN 75	PERAZIN 75	-	-	-	-
	UB	AMITRIPTYLIN 75	-	-	-	-	-
23	AJ	IMIPRAMIN 175	-	FLUNITRAZEPAM 2	LEVOTHYRXIN 50 LIOTHYRONIN 10	REZIDIV. CYSTITIS	-
	ER	AMITRIPTYLIN 150	-	-	-	-	-
	VF	MAPROTILIN 150	-	-	-	-	-
24	GK	-	-	FLURAZEPAM 30	-	-	-
	FZ	NOMIFENSIN 150	-	-	-	-	-
	ET	-	-	-	-	-	-

TABELLE IDDD: INDEXPHASE 1983

	"GEMATCHTE" PROBANDEN					
	25			26		
INITIALEN	EV	IF	GP	AS	EG	TS
GESCHLECHT	M	W	M	W	W	W
ALTER (J)	73	47	34	69	57	42
GEWICHT (KG)	74	75	74	48	49	49
DIAGNOSE (ICD 9)	296,3	296,1	296,1	296,1	296,1	296,1
ERKRANKUNGSDAUER (Mon) . .	516	24	132	312	216	60
PHASENZAHL	7	2	4	12	9	5
DAUER/L1. (Mon)	18	1	1	1	1	1
SPIEGEL (MMOL/L)	0,88	0,39	0,58	0,58	0,67	0,54
DOSIS (MMOL)	24,4	24,4	24,4	12,2	12,2	18,3
DOSIS/KG (MMOL/KG) (x10) .	3,30	3,25	3,30	2,54	2,49	3,73
DOSIS/SPIEGEL (L)	27,73	62,56	42,07	21,03	18,21	33,89
DOSIS/KG/SPIEGEL (L/KG) (x10)	3,75	8,34	5,68	4,38	3,72	6,92
KREATININ (MG%)	0,87	0,77	1,0	1,0	1,37	0,79
KREATININ-CLEARANCE (ML/MIN)	0	164,0	0	61,1	115,4	131,0

TABELLE IIddd: INDEXPHASE 1983

INITIALEN	ANTIDEPRESSIVA	NEUROLEPTIKA	TRANQUILIZER	SONSTIGE MEDIKATION	KÖRPERL. ERKRANKUNG	"NEBENWIRKUNGEN"
25	EV	AMITRIPTYLIN 75 DIBENZEPIN 480	-	-	-	BRADY- ARRHYTHMIE EXTRA- SYSTOLIE
	IF	AMITRIPTYLIN 50	-	-	-	-
	GP	CLOMIPRAMIN 150	-	FLURAZEPAM 30	-	-
26	AS	AMITRIPTYLIN 150 TRANLYCYPROMIN 10 (+TFP)	-	-	DIGOXIN 0,12 PANKREATIN 2100 GALLE-DISPERT 225	HERZ- INSUF- FIZIENZ
	EG	-	-	CHLORAL- HYDRAT 1000	-	-
	TS	AMITRIPTYLIN 150	-	-	DIHYDROERGO- TAMIN 4 LEVOTHYROXIN 50 LIOTHYRONIN 10	TREMOR SCHWIMMEL ERBRECHEN

6.2 LITERATURVERZEICHNIS

001. Abou-Saleh, M.T., Coppen, A.: The Prognosis of Depression in Old Age: The Case for Lithium Therapy. *Brit. J. Psychiat.*, 143, 527-528, 1983.
002. Albrecht, J., Müller-Oerlinghausen, B.: Zur klinischen Bedeutung der intraerythrozytären Lithiumkonzentration: Ergebnisse einer katamnestischen Studie. *Arzneim.-Forsch. (Drug Research)*, 26, 1145-1151, 1976.
003. Albrecht, J.W., Müller-Oerlinghausen, B.: Cardiovascular Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 323-337, 1980.
004. Almy, G.L., Taylor, M.A.: Lithium Retention in Mania. *Arch. Gen. Psychiat.*, 29, 232-234, 1973.
005. Amdisen, A.: Serum Lithium Determinations for Clinical Use. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.*, 20, 104-108, 1967.
006. Amdisen, A.: Sustained Release Preparations of Lithium. In: Johnson, F. N. (Hg.): *Lithium Research and Therapy*. London: Academic Press, 197-210, 1975.
007. Amdisen, A.: Serum Level Monitoring and Clinical Pharmacokinetics of Lithium. *Clin. Pharmacokin.*, 2, 73-92, 1977.
008. Amdisen, A.: Monitoring Lithium Dose Levels: Clinical Aspects of Serum Lithium Estimation. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 179-195, 1980.
009. Amdisen, A.: Labormethoden zur Bestimmung von Lithium in Körperflüssigkeiten. In: Müller-Oerlinghausen, B., Greil, W. (Hg.): *Die Lithiumtherapie - Nutzen, Risiken, Alternativen*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, im Druck, 1986.
010. Amdisen, A., Schou, M.: Biochemistry of Depression. *Lancet* (1), 507, 1967.
011. Anderson, D.K., Prockop, L.D.: Lithium Absorption and Distribution in Body Tissues. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Lithium Research and Therapy*. London: Academic Press, 267-280, 1975.
012. Angst, J.: Verlauf unipolar depressiver, bipolar manisch-depressiver und schizo-affektiver Erkrankungen und Psychosen. Ergebnisse einer prospektiven Studie. *Fortschr. Neurol. Psychiat.*, 48, 3-30, 1980.
013. Angst, J.: Clinical Indications for a Prophylactic Treatment of Depression. *Adv. Biol. Psychiat.*, Vol. 7, 218-229, 1981.

014. Angst, J., Baastrop, P., Grof, P., Hippus, H., Pöldinger, W., Weis, P.: The Course of Monopolar Depression and Bipolar Psychoses. *Psychiat. Neurol. Neurochir.*, 76, 489-500, 1973.
015. Angst, J., Dittrich, A., Grof, P.: The Course of Endogenous Affective Psychoses and its Modification by Prophylactic Administration of Imipramine and Lithium. *Int. Pharmacopsychiat.*, 2, 1-11, 1969.
016. Ayd, F.J.: Lithium-Haloperidol for Mania: Is it Safe or Hazardous? *Int. Drug Ther. Newsl.*, 10, 29-36, 1975.
017. Ayd, F.J.: Broadening the Clinical Uses of Lithium: Co-Administering Lithium and Thiazide Diuretics. *Int. Drug Ther. Newsl.*, 12, 25-27, 1977.
018. Ayd, F.J.: Adverse Interaction between Lithium and Tetracycline. *Int. Drug Ther. Newsl.*, 13, 31-32, 1978.
019. Baastrop, P.C., Hollnagel, H., Sörensen, R., Schou, M.: Adverse Reactions in Treatment with Lithium Carbonate and Haloperidol. *JAMA*, 236, 2645-2646, 1976.
020. Bakker, J.B., Pepplinkhuizen, L.: Cutaneous Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 372-377, 1980.
021. Baldessarini, R.J., Stephens, J.H.: Lithium Carbonate for Affective Disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, 22, 72-77, 1970.
022. Baylis, P.H., Heath, D.A.: Water Disturbances in Patients Treated with Oral Lithium Carbonate. *Ann. Int. Med.*, 88, 607-609, 1978.
023. Bender, A.D.: Pharmacologic Aspects of Aging: A Survey of the Effect of Increasing Age on Drug Activity in Adults. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 12, 114-134, 1964.
024. Bender, A.D.: The Effect of Increasing Age on the Distribution of Peripheral Blood Flow in Man. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 13, 192-198, 1965.
025. Benkert, O., Hippus, H.: *Psychiatrische Pharmakotherapie*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 3. Auflage, 1980.
026. Bernstein, J.G.: Geriatric Psychopharmacology. In: Bernstein, J.G. (Hg.): *Handbook of Drug Therapy in Psychiatry*. Boston-Bristol-London: John Wright PSG, 167-187, 1983.
027. Bernstein, J.G.: Pharmacologic Management of the Elderly Patient. In: Bernstein, J.G. (Hg.): *Clinical Psychopharmacology*. Boston-Bristol-London: John Wright PSG, 2. Auflage, 233-256, 1984.

028. Bigelow, L.B., Weinberger, D.R., Wyatt, R.J.: Synergism of Combined Lithium-Neuroleptic Therapy: A Double-Blind, Placebo-Controlled Case Study. *Am. J. Psychiat.*, 138, 81-83, 1981.
029. Bortz, J.: *Lehrbuch der Statistik für Sozialwissenschaftler*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 1979.
030. Braden, W., Fink, E.B., Qualls, C.B., Ho, C.K., Samuels, W.O.: Lithium and Chlorpromazine in Psychotic Inpatients. *Psychiat. Research*, 7, 69-81, 1982.
031. Brown, W.T.: The Pattern of Lithium Side-Effects and Toxic Reactions in the Course of Lithium Therapy. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 279-288, 1980.
032. Brust, J.S.: Combining Lithium and Neuroleptics. *Am. J. Psychiat.*, 133, 980, 1976.
033. Bunney, W.E., Goodwin, F.K., Davis, J.M., Fawcett, J.A.: A Behavioral - Biochemical Study of Lithium Treatment. *Am. J. Psychiat.*, 125, 499-512, 1968.
034. Burrows, G.D., Davies, B., Kincaid-Smith, P.: Unique Tubular Lesion After Lithium. *Lancet* (1), 1310, 1978.
035. Butler, R.N.: Psychiatry and the Elderly: An Overview. *Am. J. Psychiat.*, 132, 893-900, 1975.
036. Byrd, G.J.: Lithium Carbonate and Methyl dopa: Apparent Interaction in Man. *Clin. Toxicol.*, 11, 1-4, 1977.
037. Böhringer Mannheim GmbH-Diagnostica.: Creatinin. Bestimmung der Konzentration von Creatinin in Serum und Harn. *Test-Fibel, Klinik und Labor*. Mannheim: 1979.
038. Cade, J.F.: Lithium Salts in the Treatment of Psychotic Excitement. *Med. J. Austr.*, 36, 349-352, 1949.
039. Charney, D.S., Kales, A., Soldatos, C.R., Nelson, J.C.: Somnambulistic-Like Episodes Secondary to Combined Lithium-Neuroleptic Treatment. *Brit. J. Psychiat.*, 135, 418-424, 1979.
040. Cohen, W.J., Cohen, N.H.: Lithium Carbonate, Haloperidol, and Irreversible Brain Damage. *JAMA*, 230, 1283-1287, 1974.
041. Cooper, B., Vinzelberg-Sommer, M.: Psychische Erkrankungen im Alter: Epidemiologie und Versorgungsbedarf. In: Häfner, H., Heimann, H. (Hg.): *Gerontopsychiatrie*. Stuttgart-New York: Gustav Fischer, 3-19, 1981.

042. Cooper, T.B.: Monitoring Lithium Dose Levels: Estimation of Lithium in Blood. In: Johnson, F.N. (Hg.): Handbook of Lithium Therapy. Lancaster: MTP Press, 169-178, 1980.
043. Coppen, A., Ghose, K., Rao, R., Bailey, J., Peet, M.: Mianserin and Lithium in the Prophylaxis of Depression. Brit. J. Psychiat., 133, 206-210, 1978.
044. Coppen, A., Metcalfe, M., Wood, K.: Lithium. In: Paykel, E.S. (Hg.): Handbook of Affective Disorders. Edinburgh-London-Melbourne-New York: Churchill Livingstone, 276-285, 1982.
045. Coppen, A., Montgomery, S.A., Gupta, R.K., Bailey, J.E.: A Double-Blind Comparison of Lithium Carbonate and Maprotiline in the Prophylaxis of the Affective Disorders. Brit. J. Psychiat., 128, 479-485, 1976.
046. Crooks, J., O'Malley, K., Stevenson, I.H.: Pharmacokinetics in the Elderly. Clin. Pharmacokin., 1, 280-296, 1976.
047. Davies, D.F., Shock, N.W.: Age Changes in Glomerular Filtration Rate, Effective Renal Plasma Flow, and Tubular Excretory Capacity in Adult Males. J. Clin. Invest., 29, 496-507, 1950.
048. Davis, J.M.: Overview: Maintenance Therapy in Psychiatry. II. Affective Disorders. Am. J. Psychiat., 133, 1-13, 1976.
049. Davis, J.M., Fann, W.E., El-Yousef, M.K., Janowsky, D.S.: Clinical Problems in Treating the Aged With Psychotropic Drugs. In: Eisdorfer, C., Fann, W.E. (Hg.): Psychopharmacology and Aging. New York-London: Plenum Press, 111-125, 1973.
050. De Montigny, C., Grunberg, F., Mayer, A., Deschenes, J.P.: Lithium Induces Rapid Relief of Depression in Tricyclic Antidepressant Drug Non-Responders. Brit. J. Psychiat., 138, 252-256, 1981.
051. Degkwitz, R., Koufen, H., Consbruch, U., Becker, W., Knauf, H.: Untersuchungen zur Lithiumbilanz während der Manie. Int. Pharmacopsychiat., 14, 199-212, 1979.
052. Dunner, D.L., Roose, S.P., Bone, S.: Complications of Lithium Treatment in Older Patients. In: Cooper, T.B., Gershon, S., Kline, N.S., Schou, M. (Hg.): Lithium - Controversies and Unresolved Issues. Proceedings of the International Lithium Conference, Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, 427-431, 1979.
053. Felber, W., König, L., Lange, E.: Rehabilitative Ziele in der Psychiatrie - die Lithiumbehandlung affektiver Psychosen. Dt. Gesundheitswesen, 36, 289-293, 1981.

054. Forbes, G.B., Reina, J.C.: Adult Lean Body Mass Declines with Age: Some Longitudinal Observations. *Metabolism*, 19, 653-663, 1970.
055. Foster, J.R., Gershell, W.J., Goldfarb, A.I.: Lithium Treatment in the Elderly. *J. Gerontol.*, 32, 299-302, 1977.
056. Foster, J.R., Rosenthal, J.S.: Lithium Treatment of the Elderly. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 414-420, 1980.
057. Fracchia, J., Sheppard, C., Merlis, S.: Combination Medications in Psychiatric Treatment: Patterns in a Group of Elderly Hospital Patients. *J. Am. Geriatr. Soc.*, 19, 301-307, 1971.
058. Friedel, R.O.: Pharmacokinetics in the Geropsychiatric Patient. In: Lipton, M.A., DiMascio, A., Killam, K.F. (Hg.): *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1499-1505, 1978.
059. Fyrö, B., Petterson, U., Sedvall, G.: Serum Lithium Levels and Side Effects During Administration of Lithium Carbonate and two Slow Release Lithium Preparations to Human Volunteers. *Pharmacol. Clin.*, 2, 236-240, 1970.
060. Fyrö, B., Petterson, U., Sedvall, G.: Pharmacokinetics of Lithium in Manic-Depressive Patients. *Acta Psychiat. Scand.*, 49, 237-247, 1973.
061. Fyrö, B., Sedvall, G.: The Excretion of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Lithium Research and Therapy*. London: Academic Press, 287-312, 1975.
062. Garfinkel, P.E., Stancer, H.C., Persad, E.: A Comparison of Haloperidol, Lithium Carbonate and their Combination in the Treatment of Mania. *J. Affect. Disord.*, 2, 279-288, 1980.
063. Gerbino, L., Oleshansky, M., Gershon, S.: Clinical Use and Mode of Action of Lithium. In: Lipton, M.A., DiMascio, A., Killam, K.F. (Hg.): *Psychopharmacology: A Generation of Progress*. New York: Raven Press, 1261-1275, 1978.
064. Goodwin, F.K., Murphy, D.L., Bunney, W.E.: Lithium Carbonate Treatment in Depression and Mania. *Arch. Gen. Psychiat.*, 21, 486-496, 1969.
065. Greenblatt, D.J., Sellers, E.M., Shader, R.L.: Drug Disposition in Old Age. *New Engl. J. Med.*, 306, 1081-1088, 1982.
066. Greenspan, K., Goodwin, F.K., Bunney, W.E., Durell, J.: Lithium Ion Retention and Distribution. *Arch. Gen. Psychiat.*, 19, 664-673, 1968.

067. Greil, W.: Pharmakokinetik and Toxikologie des Lithiums.
Biblthca psychiat, 161, 69-103, 1981.
068. Greil, W., Haag, H., Schertel, M.: Affective Disorders. In: Hippus, H., Winokur, G. (Hg.): Psychopharmacology I, Part 2: Clinical Psychopharmacology. Amsterdam-Oxford-Princeton: Excerpta Medica, 231-249, 1983.
069. Greil, W., Schölderle, M.: Rezidivprophylaxe affektiver Psychosen mit Lithium. In: Müller-Oerlinghausen, B., Greil, W. (Hg.): Die Lithiumtherapie - Nutzen, Risiken, Alternativen. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, im Druck, 138-163, 1986.
070. Greil, W., van Calker, D.: Lithium: Grundlagen und Therapie. In: Langer, G., Heimann, H. (Hg.): Psychopharmaka. Wien-New York: Springer, 161-202, 1983.
071. Haase, H.J.: Therapie mit Psychopharmaka. Stuttgart-New York: F.K. Schattauer, 4. Auflage, 1977.
072. Harms, V.: Biomathematik, Statistik und Dokumentation. Kiel: Harms, 4. Auflage, 1982.
073. Heimann, H.: Klinik der psychiatrischen Erkrankungen bei alten Menschen. In: Häfner, H., Heimann, H. (Hg.): Gerontopsychiatrie. Stuttgart-New York: Gustav Fischer, 41-47, 1981.
074. Hestbech, J., Hansen, H.E., Amdisen, A., Olsen, S.: Chronic Renal Lesions Following Long-Term Treatment with Lithium. Kidney Intern, 12, 205-213, 1977.
075. Hewick, D.S., Newbury, P., Hopwood, S., Naylor, G., Moody, J.: Age as a Factor Affecting Lithium Therapy. Br. J. Clin. Pharmac., 4, 201-205, 1977.
076. Hicks, R., Davis J.M.: Pharmacokinetics In Geriatric Psychopharmacology. In: Eisdorfer, C., Fann, W.E. (Hg.): Psychopharmacology of Aging. Lancaster: MTP, 169-212, 1980.
077. Hicks, R., Dysken, M.W., Davis, J.M., Lesser, J., Ripeckyi, A., Lazarus, L.: The Pharmacokinetics of Psychotropic Medication in the Elderly: A Review. J. Clin. Psychiat., 42, 374-385, 1981.
078. Himmelhoch, J.M., Neil, J.F., May, S.J., Fuchs, C.Z., Licata, S.M.: Age, Dementia, Dyskinesias, and Lithium Response. Am. J. Psychiat., 137, 941-945, 1980.
079. Himmelhoch, J.M., Poust, R.I., Mallinger, A.G., Hanin, I., Neil, J.F.: Adjustment of Lithium Dose during Lithium - Chlorothiazide Therapy. Clin. Pharmacol. Ther., 22, 225-227, 1977.

080. Hitzenberger, G.: Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen zwischen Psychopharmaka und anderen Medikamenten. In: Langer, G., Heimann, H. (Hg.): Psychopharmaka. Wien- New York: Springer, 637-648, 1983.
081. Hullin, R.P.: Minimum Serum Lithium Levels for Effective Prophylaxis. In: Johnson, F.N. (Hg.): Handbook of Lithium Therapy. Lancaster: MTP Press, 243-247, 1980.
082. Hullin, R.P.: Physiological Functions Monitored in Association with Lithium Therapy. In: Johnson, F.N. (Hg.): Handbook of Lithium Therapy. Lancaster: MTP Press, 159-168, 1980.
083. Hullin, R.P., Swinscoe, J.C., McDonald, R., Dransfield, G.A.: Metabolic Balance Studies on the Effect of Lithium Salts in Manic-Depressive Psychosis. Brit. J. Psychiat., 114, 1561-1573, 1968.
084. Jefferson, J.W., Greist, J.H., Ackerman, D.L.: Lithium - Encyclopedia for Clinical Practice. New York: American Psychiatric Press, Inc., 1983.
085. Jellinger, K.: Psychopharmakotherapie beim alten Menschen. In: Langer, G., Heimann, H. (Hg.): Psychopharmaka. Wien-New York: Springer, 591-613, 1983.
086. Johnson, F.N.: Handbook of Lithium Therapy. Lancaster: MTP Press, 1980.
087. Johnson, G., Gershon, S., Burdock, E.I., Floyd, A., Hekimian, L.J.: Comparative Effects of Lithium and Chlorpromazine in the Treatment of Acute Manic States. Brit. J. Psychiat., 119, 267-276, 1971.
088. Johnson, G., Gershon, S., Hekimian, L.J.: Controlled Evaluation of Lithium and Chlorpromazine in the Treatment of Manic States: An Interim Report. Compr. Psychiat., 9, 563-573, 1968.
089. Juhl, R.P., Tsuang, M.T., Perry, P.J.,: Concomitant Administration of Haloperidol and Lithium Carbonate in Acute Mania. Dis. Nerv. System, 38, 675-676, 1977.
090. Kane, J.M., Quitkin, F.M., Rifkin, A., Ramos-Lorenzi, J.R., Nayak, D.D., Howard, A.: Lithium Carbonate and Imipramine in the Prophylaxis of Unipolar and Bipolar II Illness. A Prospective, Placebo-Controlled Comparison.. Arch. Gen. Psychiat., 39, 1065-1069, 1982.
091. Kane, R.L., Ouslander, J.G., Abrass, I.B.: Essentials of Clinical Geriatrics. New York: McGraw-Hill Book Company, 259-287, 1984.

092. Kerzner, B., Rivera-Calimlim, L.: Lithium and Chlorpromazine (CPZ) Interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 19, 109, 1976.
093. Klein, D.F., Gittelman, R., Quitkin, F., Rifkin, A.: *Diagnosis and Drug Treatment of Psychiatric Disorders: Adults and Children*. Baltimore-London: Williams & Wilkins, 2. Auflage, 328-345, 409-448, 1980.
094. Klein, H.E., Broucek, B., Greil, W.: Lithium Withdrawal Triggers Psychotic States. *Brit. J. Psychiat.*, 139, 255-256, 1981.
095. Klein, H.E., Rütther, E.: Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen der Psychopharmaka. In: Langer, G., Heimann, H. (Hg.): *Psychopharmaka*. Wien-New York: Springer, 617-635, 1983.
096. Klotz, V.: *Klinische Pharmakokinetik*. Stuttgart-New York: G. Fischer, 1984.
097. Krishna, N.R., Taylor, M.A., Abrams, R.: Combined Haloperidol and Lithium Carbonate in Treating Manic Patients. *Compreh. Psychiat.*, 19, 119-120, 1978.
098. Kuhlmann, U.: Differentialdiagnostische Bedeutung biochemischer Serum- und Urinwerte. In: Siegenthaler, W. (Hg.): *Differentialdiagnose innerer Krankheiten*. Stuttgart-New York: Georg Thieme, 38.1 - 38.30, 1980.
099. Kuschinsky, G., Lüllmann, H.: *Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie*. Stuttgart-New York: Georg Thieme, 10. Auflage, 1984.
100. Lauritsen, B.J., Mellerup, E.T., Plenge, P., Rasmussen, S., Vestergaard, P., Schou, M.: Serum Lithium Concentrations Around the Clock with Different Treatment Regimens and the Diurnal Variation of the Renal Lithium Clearance. *Acta Psychiat. Scand.*, 64, 314-319, 1981.
101. Lehmann, K., Merten, K.: Die Elimination von Lithium in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Gesunden und Niereninsuffizienten. *Int. J. Clin. Pharmacol.*, 10, 292-298, 1974.
102. MacNeill, S., Hanson-Nortey, E., Paschalis, C., Eastwood, P.R., Jenner, F.A.: Diuretics during Lithium Therapy. *Lancet* (1), 1295-1296, 1975.
103. Maggs, R.: Treatment of Manic Illness with Lithium Carbonate. *Brit. J. Psychiat.*, 109, 56-65, 1963.
104. Mann, J., Gershon, S.: Absolute and Relative Contra-indications to Lithium Treatment. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 265-278, 1980.

105. Mann, S.C., Greenstein, R.H., Ellers, R.: Early Onset of Severe Dyskinesia Following Lithium-Haloperidol Treatment. *Am. J. Psychiat.*, 140, 1385-1386, 1983.
106. Murphy, E.: The Prognosis of Depression in Old Age. *Brit. J. Psychiat.*, 142, 111-119, 1983.
107. Männistö, P.T.: Endocrine Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 310-322, 1980.
108. Mölholm Hansen, J., Kampman, J., Laursen, H.: Renal Excretion of Drugs in the Elderly. *Lancet* (1), 1170, 1970.
109. Müller-Oerlinghausen, B.: 10 Jahre Lithium-Katamnese. *Nervenarzt*, 48, 483-493, 1977.
110. Müller-Oerlinghausen, B.: Interaction Between Lithium and Other Psychotropic Drugs. In: Deniker, P., Radonco-Thomas, C., Villeneuve, A. (Hg.): *Neuropsychopharmacology*. Oxford: Pergamon Press, 1085-1094, 1978.
111. Nedopil, N., Rütger, E.: Psychopharmakotherapie bei schizoaffektiven Psychosen. In: Langer, G., Heimann, H. (Hg.): *Psychopharmaka*. Wien-New York: Springer, 467-476, 1983.
112. Nielsen-Kudsk, F., Amdisen, A.: Analysis of the Pharmacokinetics of Lithium in Man. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 16, 271-277, 1979.
113. Novak, L.P.: Aging, Total Body Potassium, Fat-Free Mass, and Cell Mass in Males and Females Between Ages 18 and 85 Years. *J. Gerontol.*, 27, 438-443, 1972.
114. Ouslander, J.G.: Drug Therapy in the Elderly. *Ann. Int. Med.*, 95, 711-722, 1981.
115. Petersen, V., Hvidt, S., Thomsen, K., Schou, M.: Effect of Prolonged Thiazide Treatment on Renal Lithium Clearance. *Br. Med. J.*, 143-145, 1974.
116. Platman, S.R.: A Comparison of Lithium Carbonate and Chlorpromazine in Mania. *Am. J. Psychiat.*, 127, 351-353, 1970.
117. Prien, R.F.: Problems and Practices in Geriatric Psychopharmacology. *Psychosomatics*, 21, 213-223, 1980.
118. Prien, R.F., Caffey, E.M., Klett, C.J.: Comparison of Lithium Carbonate and Chlorpromazine in the Treatment of Mania. *Arch. Gen. Psychiat.*, 26, 146-153, 1972.

119. Prien, R.F., Caffey, E.M., Klett, C.J.: Relationship Between Serum Lithium Level and Clinical Response in Acute Mania Treated with Lithium. *Brit. J. Psychiat.*, 120, 409-414, 1972.
120. Prien, R.F., Caffey, E.M., Klett, C.J.: Factors Associated with Treatment Success in Lithium Carbonate Prophylaxis. *Arch. Gen. Psychiat.*, 31, 189-192, 1974.
121. Prien, R.F., Klett, C.J., Caffey, E.M.: Lithium Carbonate and Imipramine in Prevention of Affective Episodes. A Comparison in Recurrent Affective Illness. *Arch. Gen. Psychiat.*, 29, 420-425, 1973.
122. Prien, R.F., Kupfer, D.J., Mansky, P.A., Small, J.G., Tuason, V.B., Voss, C.B., Johnson, W.E.: Drug Therapy in the Prevention of Recurrences in Unipolar and Bipolar Affective Disorders. *Arch. Gen. Psychiat.*, 41, 1096-1104, 1984.
123. Pühringer, W., Kocher, R., Gastpar, M.: Zur Frage der Inkompatibilität einer Lithium-Neuroleptika-Kombinationstherapie. *Nervenarzt*, 50, 124-127, 1979.
124. Reimann, I.W., Frölich, J.C.: Effects of Diclofenac on Lithium Kinetics. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 30, 348-352, 1981.
125. Reisberg, B., Gershon, S.: Side Effects Associated with Lithium Therapy. *Arch. Gen. Psychiat.*, 36, 879-887, 1979.
126. Rifkin, A., Quitkin, F., Klein, D.F.: Organic Brain Syndrome During Lithium Carbonate Treatment. *Compreh. Psychiat.*, 14, 251-254, 1973.
127. Roose, S.P., Bone, S., Haidorfer C., Dunner, D.L., Fieve, R.R.: Lithium Treatment in Older Patients. *Am. J. Psychiat.*, 136, 843-844, 1979.
128. Rowe, J.W.: Clinical Research on Aging: Strategies and Directions. *N. Engl. J. Med.*, 297, 1332-1336, 1977.
129. Rowe, J.W., Andres, R., Tobin, J.D., Norris, A.H., Shock, N.W.: The Effect of Age on Creatinine Clearance in Men: A Cross-Sectional and Longitudinal Study.. *J. Gerontol.*, 31, 155-163, 1976.
130. Sachs, L.: *Angewandte Statistik*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 6. Auflage, 1984.
131. Saran, B.M.: Electrolyte and Water Balance Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 358-364, 1980.
132. Schou, M.: Lithium in Psychiatric Therapy and Prophylaxis. *J. Psychiat. Res.*, 6, 67-95, 1968.

133. Schou, M.: Heutiger Stand der Lithiumprophylaxe bei endogenen affektiven Erkrankungen. *Nervenarzt*, 45, 397-418, 1974.
134. Schou, M.: Pharmacology and Toxikology of Lithium. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxikol*, 16, 231-243, 1976.
135. Schou, M.: Lithium-Behandlung der manisch-depressiven Krankheit. Stuttgart-New York: Georg Thieme, 1980.
136. Schou, M., Baastrup, P.C., Grof, P., Weis, P., Angst, J.: Pharmacological and Clinical Problems of Lithium Prophylaxis. *Brit. J. Psychiat.*, 116, 615-619, 1970.
137. Schou, M., Juel-Nielsen, N., Strömngren, E., Voldby, H.: The Treatment of Manic Psychoses by the Administration of Lithium Salts. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.*, 17, 250-260, 1954.
138. Schwab, M., Dissmann, W., Dissmann, T., Schubert, W.: Der Einfluß des Alters auf die Flüssigkeitsräume des Körpers. *Klin. Wochenschrift*, 41, 1173-1181, 1963.
139. Schölderle, M., Greil, W.: Behandlung der akuten Depression mit Lithium. In: Müller-Oerlinghausen, B., Greil, W. (Hg.): *Die Lithiumtherapie - Nutzen, Risiken, Alternativen*. Berlin-Heidelberg-New York: Springer, 130-137, im Druck, 1986.
140. Sedvall, G., Pettersson, U., Fyrö, B.: Individual Differences in Serum Levels of Lithium in Human Subjects Receiving Fixed Doses of Lithium Carbonate. Relation to Renal Lithium Clearance and Body Weight. *Pharmacol. Clin.*, 2, 231-235, 1970.
141. Seidel, D., Schmidt-Gayk, H.: Normbereich von Laborwerten. In: Schettler, G. (Hg.): *Innere Medizin*, Band I. Stuttgart-New York: Georg Thieme, 547-554, 1980.
142. Serry, M.: Lithium Retention and Response. *Lancet* (1), 1267-1268, 1969.
143. Shader, R.I., Greenblatt, D.J.: Pharmacokinetics and Clinical Drug Effects in the Elderly. *Psychopharmacol. Bull.*, 15, 8-14, 1979.
144. Shepherd, M., Crow, T., Lader, M.H., Johnson, A.L.: Continuation Therapy with Lithium and Amitriptyline in Unipolar Depressive Illness: A Controlled Trial. *Psychol. Med.*, 11, 409-416, 1981.

145. Shopsin, B., Gershon, S., Thompson, H., Collins, P.:
Psychoactive Drugs in Mania. *Arch. Gen. Psychiat.*,
32, 34-42, 1975.
146. Siersbaek-Nielsen, K., Mölholm Hansen, J., Kampman, J.,
Kristensen, M.: Rapid Evaluation of Creatinine Clearance.
Lancet (1), 1133-1134, 1971.
147. Singh, S.V.: Lithium Carbonate / Fluphenazine Decanoate
Producing Irreversible Brain Damage. *Lancet* (2), 278, 1982.
148. Slater, V., Milanes, F., Talcott, V., Okafor, K.C.:
Influence of Age on Lithium Therapy. *Southern Med. J.*,
77, 153-154, 1984.
149. Small, J.G., Kellams, J.J., Milstein, V., Moore, J.: A
Placebo-Controlled Study of Lithium Combined with Neurolep-
tics in Chronic Schizophrenic Patients. *Am. J. Psychiat.*,
132, 1315-1317, 1975.
150. Spring, G., Frankel, M.: New Data on Lithium and Haloperidol
Incompatibility. *Am. J. Psychiat.*, 138, 818-821, 1981.
151. Spring, G., Schweid, D., Gray, C., Steinberg, J., Horwitz,
M.: A Double-Blind Comparison of Lithium and Chlorpromazine
in the Treatment of Manic States. *Am. J. Psychiat.*,
126, 1306-1310, 1970.
152. Stokes, P.E., Kocsis, J.H., Arcuni, O.J.: Relationship of
Lithium Chloride Dose to Treatment Response in Acute Mania.
Arch. Gen. Psychiat., 33, 1080-1084, 1976.
153. Stokes, P.E., Shamoian, C.A., Stoll, P.M., Patton, M.J.:
Efficacy of Lithium as Acute Treatment of Manic-Depressive
Illness. *Lancet* (1), 1319-1325, 1971.
154. Stoltzenburg, M.C., Greil, W.: Behandlung der Manie mit
Lithiumsalzen. In: Müller-Oerlinghausen, B., Greil, W.
(Hg.): *Die Lithiumtherapie - Nutzen, Risiken, Alternativen.*
Berlin-Heidelberg-New York:
Springer, 116-129, im Druck, 1986.
155. Takahashi, R., Sakuma, A., Itoh, K., Itoh, H., Kurihara, M.,
Saito, M., Watanabe, M.: Comparison of Efficacy of Lithium
Carbonate and Chlorpromazine in Mania. *Arch. Gen.*
Psychiat., 32, 1310-1318, 1975.
156. Thompson II, T.L., Moran, M.G., Nies, A.S.: Psychotropic
Drug Use in the Elderly. *N. Engl. J. Med.*, 308, 134-
138, 194-199, 1983.
157. Thomsen, K.: Lithium Clearance: A New Method for Determining
Proximal and Distal Tubular Reabsorption of Sodium and
Water. *Nephron*, 37, 217-223, 1984.

158. Thomsen, K., Schou, M.: Renal Lithium Excretion in Man. *Am. J. Physiol.*, 215, 823-827, 1968.
159. Thornhill, D.P.: Pharmacokinetics of Ordinary and Sustained-Release Lithium Carbonate in Manic Patients After Acute Dosage. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 14, 267-271, 1978.
160. Tisman, G., Wu, S.-J.G.: Haematological Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 338-344, 1980.
161. Triggs, E.J., Nation, R.L.: Pharmacokinetics in the Aged: A Review. *J. Pharmacokin. Biopharmaceut.*, 3, 387-418, 1975.
162. Triggs, E.J., Nation, R.L., Long, A., Ashley, J.J.: Pharmacokinetics in the Elderly. *Europ. J. Clin. Pharmacol.*, 8, 55-62, 1975.
163. Tyrer, S., Hullin, R.P., Birch, N.J., Goodwin, J.C.: Absorption of Lithium Following Administration of Slow-Release and Conventional Preparations. *Psychol. Med.*, 6, 51-58, 1976.
164. Tyrer, S., Shopsin, B.: Neural and Neuromuscular Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 289-309, 1980.
165. Van Praag, H.M.: Psychotropic Drugs in the Aged. *Compreh. Psychiat.*, 18, 429-442, 1977.
166. Van der Velde, C.P.: Effectiveness of Lithium Carbonate in the Treatment of Manic-Depressive Illness. *Am. J. Psychiat.*, 127, 345-351, 1970.
167. Vestal, R.E., McGuire, E.A., Tobin, J.D., Andres, R., Norris, A.H., Mezey, E.: Aging and Ethanol Metabolism. *Clin. Pharmacol. Ther.*, 21, 343-354, 1977.
168. Vestergaard, P.: Renal Side-Effects of Lithium. In: Johnson, F.N. (Hg.): *Handbook of Lithium Therapy*. Lancaster: MTP Press, 345-357, 1980.
169. Vestergaard, P., Schou, M.: The Effect of Age on Lithium Dosage Requirements. *Pharmacopsychiat*, 17, 199-201, 1984.
170. Vinar, O., Vinarova, E.: Lithium Dosage and Age of Patients. *Activ. Nerv. Sup. (Praha)*, 20, 91-92, 1978.
171. Zimmer, R., Lauter, H.: Zum Problem der depressiven Pseudodemenz. *Z. Gerontol.*, 17, 109-112, 1984.

172. Zis, A.P., Grof, P., Webster, M., Goodwin, F.K.: Prediction of Relapse in Recurrent Affective Disorder. Psychopharmacol. Bull., 16, 47-49, 1980.

LEBENS LAUF

- 01.06.1957 Geburt in Mannheim als zweite Tochter
von Elisabeth Stoltzenburg, Gymnasial-
lehrerin und Dr. Joachim Stoltzenburg,
Jurist
- 1964 - 1967 Besuch der Grundschule in Leinfelden
bei Stuttgart
- 1967 - 1976 Besuch des Philipp-Matthäus-Hahn-Gym-
nasiums in Echterdingen bei Stuttgart
neusprachlicher Zug mit großem Latein
- Mai 1976 Abitur und Aufnahme in die Studien-
stiftung des Deutschen Volkes
- 1976 - 1977 Pflegehelferin im Bürgerhospital
Stuttgart (Neurologie, Innere Medizin,
Psychiatrie)
- 1977 - 1981 Studium der Humanmedizin an der
Freien Universität Berlin
- 1981 - 1984 Fortsetzung des Studiums an der
Ludwig-Maximilians-Universität München
- Mai 1984 Approbation als Ärztin
- Juni - Dezember 1984 Arbeit an der vorliegenden Dissertation
und an einem Handbucharikel zur
Lithiumtherapie der akuten Manie
(im Druck)
- Seit Januar 1985 Assistenzärztin der Psychiatrischen
Klinik und Poliklinik Rechts der Isar
(Direktor: Prof. Dr. H. Lauter)

München, im Februar 1986

Maria-Christina Stoltzenburg

